

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

~~As rescanning documents *will not* correct images,~~
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

POWERED BY **Dialog**

New sulfonylureidopyrazole derivatives - have endothelin converting enzyme (ECE) inhibitory activity, useful for treating e.g. hypertension, arteriosclerosis, cardinal and vascular disorders and cerebrovascular disorder

Patent Assignee: SUMITOMO SEIYAKU KK

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 2000053649	A	20000222	JP 98226684	A	19980811	200027	B

Priority Applications (Number Kind Date): JP 98226684 A (19980811)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 2000053649	A		54	C07D-231/40	

Abstract:

JP 2000053649 A

NOVELTY - Sulfonylureido-(1H)-pyrazole derivatives (I) and their acid or alkali salts are new.

DETAILED DESCRIPTION - Sulfonylureido-(1H)-pyrazole derivatives of formula (I) and their acid or alkali salts are new. R1 = (cyclo)alkyl, (cyclo)alkenyl, alkynyl, aryl, OR7, SR7, a group of formula (a) or (b); R2, R3 = H, (cyclo)alkyl, (cyclo)alkenyl, aryl, hetero cycle, group (a) or (b), etc.; R4 = H, halo, cyano, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, OR7, N(R7)T8, C(O)R7, C(S)R7, group (a) or (b), etc.; R5 = H, (cyclo)alkyl, (cyclo)alkenyl, alkynyl, aryl, hetero ring, group (a) or (b), etc.; R6 = Rz-Bo-Y-Ao-.

USE - (I) have endothelin converting enzyme (ECE) inhibitory activity. (I) are useful for the prevention and treatment of circulatory organs' disorder, tracheal contraction, secretion system failure, vascular disorder, ulcer, tumor, endotoxin shock, sepsis, kidney disorder, hypertension, myocardial infarction, angina pectoris, heart failure, cerebral infarction, pulmonary hypertension, Raynaud disease, etc.

ADVANTAGE - (I) have excellent ECE inhibitory activity.

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 13134791



OK

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-53649

(P2000-53649A)

(43) 公開日 平成12年2月22日 (2000.2.22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 231/40		C 0 7 D 231/40	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/415	A E D	A 6 1 K 31/415	4 C 0 8 6
31/44	A B N	31/44	A B N
	A B U		A B U
	A B X		A B X

審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-226684

(22) 出願日 平成10年8月11日 (1998.8.11)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72) 発明者 長谷川 浩彦

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(72) 発明者 山崎 一人

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(74) 代理人 100107629

弁理士 中村 敏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スルホニルウレイドピラゾール誘導体

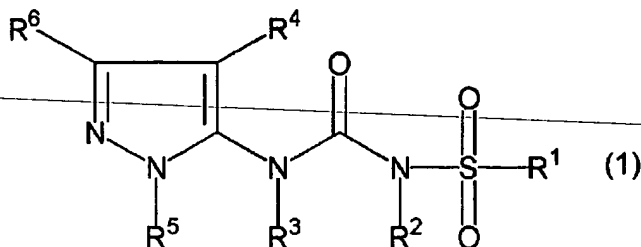
(57) 【要約】

【課題】 エンドセリンに起因する、または起因すると考えられる各種疾患、例えば高血圧症、動脈硬化、心血管系疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈等）、脳血管系疾患（クモ膜下出血後の脳血管れん縮、脳梗塞等）、腎疾患（慢性あるいは急性腎不全等）、肺高血圧、気管支喘息、パージャール病、高安動脈炎、レイ

ノー病、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍などの治療薬および予防薬として有用な、エンドセリン変換酵素阻害作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】 一般式（1）

【化1】



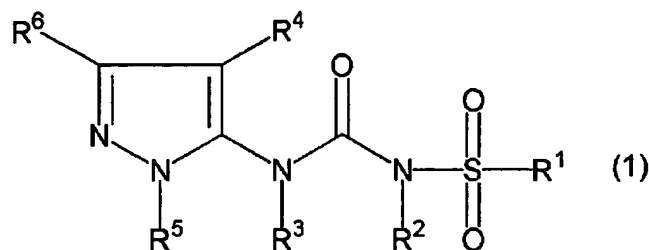
（式中、R¹ はアルキル基等を、R² および R³ はそれぞれ同一または異なってもよく、各々水素原子、アルキル基等を、R⁴ は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基等を、R⁵ は、水素原子、ア

ルキル基等を、R⁶ は R² - B₀ - Y - A₀ - を表す。A₀ および B₀ は単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを、Y は - O - C (O) - 等を表す。）

【特許請求の範囲】

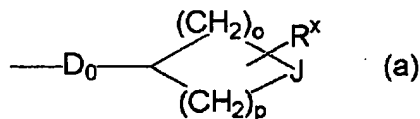
【請求項1】 一般式(1)

【化1】



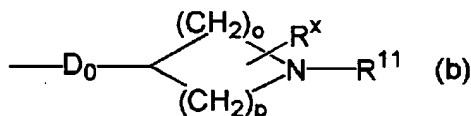
【式中、 R^1 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロ環基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、または置換ヘテロ環基を表すか、または式(a)

【化2】



もしくは式(b)

【化3】



を表す。 R^2 および R^3 はそれぞれ同一または異なっているもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または前記式(a)もしくは(b)を表す。 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^7$ 、 $-\text{CS}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{R}^7$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{S})-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{C}$

$(\text{S})-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_1-\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^8$ 、 $-\text{OSO}_2-\text{R}^7$ 、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、もしくは置換ヘテロ環基を表すか、または前記式(a)もしくは(b)を表す。 R^5 は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^7$ 、 $-\text{CS}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_1-\text{R}^7$ 、もしくは $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または前記式(a)もしくは(b)を表す。 R^6 は $\text{R}^2-\text{B}_0-\text{Y}-\text{A}_0-$ を表す。前記及び後記の定義もしくは式において、

(1) R^7 及び R^8 は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロ環基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、または置換ヘテロアリールアルキル基を表す。ただし、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ または $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^8$ の場合には、 R^7 及び R^8 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子(及び炭素原子と)一緒になって、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよい。また、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{R}^7$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})$

$-R^7$ 、 $-S-C(S)-R^7$ 、 $-SO-R^7$ または $-SO_2-R^7$ であるときは、 R^7 は水素原子でない。

(2) D_0 は単結合、低級アルキレン、低級アルケニレンまたは低級アルキニレンを表す。

(3) R^x はなくてもよいが、1つまたは2以上あってもよく、環構成炭素原子に結合する水素原子と置き換わる基であり、それぞれ同一または異なってハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロ環基、または $-E_0-R^y$ を表す。

(4) o および p は独立して0または1から3の整数(ただし、 o と p は同時に0にならない)を表す。

(5) J は酸素原子、または $-S(O)_q-$ (式中、 q は0、1、または2を表す)を表す。

(6) R^{10} は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラールキル基、置換ヘテロ環基、または置換ヘテロアリールアルキル基を表す。

(7) E_0 は単結合、低級アルキレン、低級アルケニレンまたは低級アルキニレンを表す。

(8) R^y は $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-C(O)-S-R^9$ 、 $-CS_2-R^9$ 、 $-C(S)-O-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-S(O)_1-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-CO_2-R^9$ または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ を表す。

(9) l は0、1または2を表す。

(10) R^9 及び R^{10} は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。ただし、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ の場合は R^9 及び R^{10} が互いに結合して、それらが結合する窒素原子(及び炭素原子と)一緒になって、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよい。ただし、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C$

$(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-S(O)-R^9$ または $-SO_2-R^9$ のときは、 R^9 は水素原子でない。

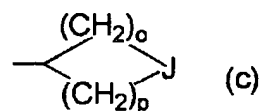
(11) A_0 は単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表す。

(12) B_0 は単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表す。

(13) $-A_0-$ で表される2価炭素鎖および R^z-B_0- で表される1価炭素鎖の炭素原子上の1個或いは複数の水素原子は、各々同一または異なってアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、または R^y と置き換えられていてもよい。

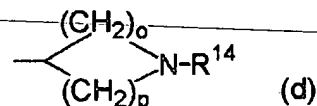
(14) R^z は水素原子、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-C(O)-S-R^9$ 、 $-CS_2-R^9$ 、 $-C(S)-O-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-S(O)_1-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-CO_2-R^9$ 、 $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ 、 $-N(R^9)-C(O)-O-R^{10}$ 、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、または、式(c)

【化4】



もしくは式(d)

【化5】



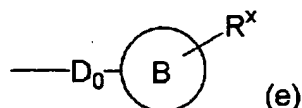
を表す。

(15) Y は $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^7)-$ 、 $-O-C(S)-$ 、 $-C(S)-O-$ 、 $-S-C(O)-$ 、 $-C(O)-S-$ 、 $-S-C(S)-$ 、 $-C(S)-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S(O)_1$

一、 $-\text{C}(\text{O})-$ を表す。

(16) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、または置換ヘテロ環基における置換基は、同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-\text{E}_0-\text{R}^Y$ 、または式(e)

【化6】



(式中、B環はシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基またはヘテロ環基を表す) から選ばれる。ただし、当該置換基が置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基における置換基である場合には、隣接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合し、該炭素原子と一緒に、4～8員環を形成してもよい。] で表されるスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項2】 R^1 がアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロアリール基もしくは置換ヘテロ環基である請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項3】 R^2 および R^3 がそれぞれ同一または異なってもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロ環基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基もしくは置換ヘテロ環基である請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項4】 R^4 が水素原子、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロ

アリールアルキル基、 $-\text{CO}_2-\text{R}^7$ 、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、もしくは置換ヘテロ環基である請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項5】 R^5 が水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基である請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項6】 Yが $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、もしくは $-\text{C}(\text{O})-$ である請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項7】 R^1 がシクロヘキシル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-トリル、4-トリル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、3-n-プロピルフェニル、4-n-プロピルフェニル、3-イソプロピルフェニル、4-イソプロピルフェニル、3-n-ブチルフェニル、4-n-ブチルフェニル、3-イソブチルフェニル、4-イソブチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-プロモフェニル、4-プロモフェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ビリジル、3-ビリジル、もしくは4-ビリジルである請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項8】 R^2 が水素原子、メチル基またはベンジルであり、 R^3 が水素原子、メチル基、またはベンジル基である請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項9】 R^4 が水素原子、シアノ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル

ル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、もしくは4-ピリジルである請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項10】 R⁵ がビニル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-チエニル、チオフエン-2-イル-メチル、2-(チオフエン-2-イル)エチル、3-(チオフエン-2-イル)プロピル、4-(チオフエン-2-イル)ブチル、チオフエン-3-イル-メチル、2-(チオフエン-3-イル)エチル、3-(チオフエン-3-イル)プロピル、4-(チオフエン-3-イル)ブチル、2-フリル、フラン-2-イル-メチル、2-(フラン-2-イル)エチル、3-(フラン-2-イル)プロピル、4-(フラン-2-イル)ブチル、フラン-3-イル-メチル、2-(フラン-3-イル)エチル、3-(フラン-3-イル)プロピル、もしくは4-(フラン-3-イル)ブチルである請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項11】 R⁶ がフェニルオキシカルボニルメチル、ベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエチルオキシカルボニルメチル、3-フェニルプロピルオキシカルボニルメチル、4-フェニルブチルオキシカルボニルメチル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルメチル、6-フェニルヘキシルオキシカルボニルメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルメチル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニルメチル、2-シクロヘキシルエチルオキシカルボニルメチル、3-シクロヘキシルプロピルオキシカルボニルメチル、4-シクロヘキシルブチルオキシカルボニルメチル、5-シクロヘキシルペンチルオキシカルボニルメチル、6-シクロヘキシルオキシカルボニルメチル、フェニルカルバモイルメチル、2-フェニルエチルカルバモイルメチル、3-フェニルプロピルカルバモイルメチル、4-フェニルブチルカルバモイルメチル、5-フェニルペンチルカルバモイルメチル、シクロヘキシルカルバモイルメチル、シクロヘキシルメチルカルバモイルメチル、2-シクロヘキシルエチルカルバモイルメチル、3-シクロヘキシルプロピルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルメチル、ビベリジン-1-イル-カルボニルメチル、4-メチルフェニルカルバモイルメチル、4-ジメチルアミノフェニル

カルバモイルメチル、4-アセトキシフェニルカルバモイルメチル、4-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル、4-ベンジルオキシフェニルカルバモイルメチル、4-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル、4-カルボキシフェニルカルバモイルメチル、4-ジメチルアミノメチルフェニルカルバモイルメチル、3-メチルフェニルカルバモイルメチル、3-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル、3-アセトキシフェニルカルバモイルメチル、3-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル、3-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル、3-カルボキシフェニルカルバモイルメチル、2-メチルフェニルカルバモイルメチル、2-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル、2-アセトキシフェニルカルバモイルメチル、2-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル、2-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル、2-カルボキシフェニルカルバモイルメチル、もしくは3-ピコリルカルバモイルメチルである請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項12】 R¹ がアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロ環基、置換アルキル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基または置換アラールキル基であり、R² およびR³ がそれぞれ同一または異なっているもよく、各々水素原子、アルキル基、置換アルキル基または置換アラールキル基であり、R⁴ が水素原子、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基または置換アラールキル基であり、R⁵ がアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラールキル基であり、Yが-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R⁷)-C(O)-、または-C(O)-N(R⁷)-である請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項13】 下記(1)~(45)いずれかの化合物である請求項1記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

(1) 4-シアノ-1-フェニル-3-フェノキシカル

ボニルメチル-5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(2) 4-シアノ-1-フェニル-3-ベンジルオキシカルボニルメチル-5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(3) 4-シアノ-1-フェニル-3- (2-フェニルエトキシカルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(4) 4-シアノ-1-フェニル-3- (3-フェニルプロピルオキシカルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(5) 4-シアノ-1-フェニル-3- (4-フェニルブチルオキシカルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(6) 4-シアノ-1-フェニル-3- (5-フェニルペンチルオキシカルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(7) 4-シアノ-1-フェニル-3- (n-ブチルオキシカルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(8) 4-シアノ-1-フェニル-3- (シクロヘキシルメチルオキシカルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(9) 4-シアノ-1-フェニル-3- (2,6-ジイソプロピルフェニルオキシカルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(10) 4-シアノ-1-フェニル-3- (2-フェニルエトキシカルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(11) 4-シアノ-1-フェニル-3- (フェニルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(12) 4-シアノ-1-フェニル-3- (ベンジルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(13) 4-シアノ-1-フェニル-3- (N-ベンジル-N-メチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(14) 4-シアノ-1-フェニル-3- (2-フェニルエチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(15) 4-シアノ-1-フェニル-3- (3-フェニルプロピルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(16) 4-シアノ-1-フェニル-3- (4-フェニルブチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(17) 4-シアノ-1-フェニル-3- (ジメチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(18) 4-シアノ-1-フェニル-3- (ピペリジン-1-イル-カルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(19) 4-シアノ-1-フェニル-3- (シクロヘキシルメチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(20) 4-シアノ-1-フェニル-3- (シクロヘキシルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(21) 4-シアノ-1-フェニル-3- (n-ブチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(22) 4-シアノ-1-フェニル-3- (N- (4-フェニル) ブチル-N-エチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(23) 4-シアノ-1-フェニル-3- (4-メチルフェニルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(24) 4-シアノ-1-フェニル-3- (4-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(25) 4-シアノ-1-フェニル-3- (4-アセトキシフェニルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(26) 4-シアノ-1-フェニル-3- (4-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(27) 4-シアノ-1-フェニル-3- (4-ベンジルオキシフェニルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾール

(28) 4-シアノ-1-フェニル-3- (4-エトキ

シカルボニルフェニルカルバモイルメチル}-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(29) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-カルボキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(30) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ジメチルアミノメチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(31) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-メチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(32) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(33) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(34) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(35) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(36) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-カルボキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(37) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-メチル

フェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(38) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(39) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(40) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(41) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(42) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-カルボキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

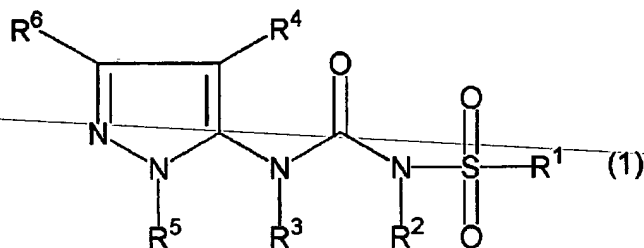
(43) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ピコリルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(44) 4-シアノ-1-フェニル-3-{(4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル)カルバモイルメチル}-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

(45) 4-シアノ-1-フェニル-3-{(4-アミノブチル)カルバモイルメチル}-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}- (1H)-ピラゾール

【請求項14】一般式(1)

【化7】

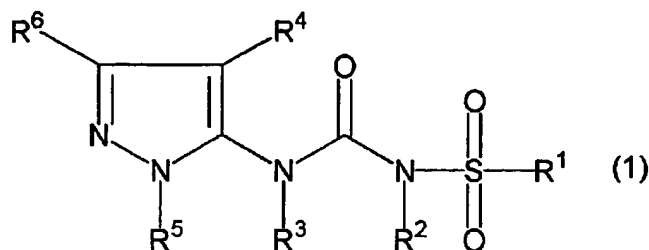


(R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は請求項1と同じ意味を表す)で表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有す

る医薬。

【請求項15】一般式(1)

【化8】

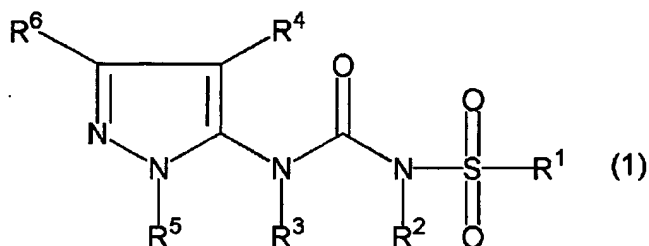


(R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は請求項1と同じ意味を表す)で表される化合物またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含む循環器系の疾患、気管収縮、神経性障害、分泌系不全、血管障害、潰瘍、腫瘍、胃粘膜障害、エンドトキ

シンショック、敗血症または腎障害の治療薬または予防薬。

【請求項16】一般式(1)

【化9】

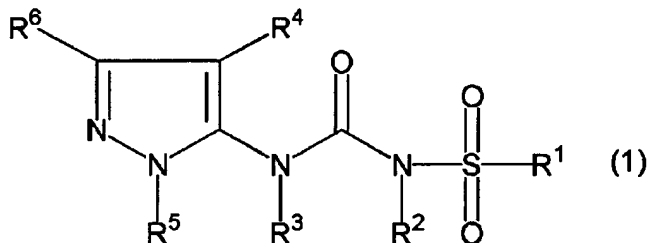


(R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は請求項1と同じ意味を表す)で表される化合物またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含む高血圧症、動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈、クモ膜下出血後の脳血管れん縮、脳梗塞、

腎不全、肺高血圧、気管支喘息、バージャー病、高安動脈炎、レイノー病、糖尿病の合併症、エンドトキシシンショック、敗血症または潰瘍の治療薬もしくは予防薬。

【請求項17】一般式(1)

【化10】



(R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は請求項1と同じ意味を表す)で表される化合物またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含むエンドセリン変換酵素阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なスルホニルウレイドピラゾール誘導体及びその薬理的に許容される塩、並びにそれらの用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術】エンドセリン(以下、ETと略す)は血管内皮細胞の培養上清から単離された21アミノ酸残基からなる強力な血管収縮ペプチドである(Yanagisawaら、Nature, 332, 411-415, 1988)。ETは生体内で強い血管収縮作用、細胞増殖作用を有し、血管など各種臓器で生産され生理的に重要な役割をはたしていると考えら

れている。またETはその作用から高血圧、クモ膜下出血後の脳血管れん縮、心筋梗塞、動脈硬化、腎不全、心不全、喘息等の疾患の成立に関わっていると考えられている。また、レイノー患者、バージャー病患者、高安病患者、川崎病患者、シスプラチン投与時の腎障害患者の血中などにおいてET濃度が正常人に比して有為に高いことが知られている。ETはその生合成において、活性の低い前駆体であるビッグエンドセリン(以下、big ETと略す)から特異的プロテアーゼであるET変換酵素(ECEと略す)により生成される。従って、ECEを阻害しETの生合成を抑えることは上記の各種疾患の治療および予防に有効であると考えられる。これまでにECEを阻害する化合物としてはストレプトマイセス・タナシエンシス等の放線菌によって生産されるホスホラミドンが知られていた。特開平10-7658にはECE阻害作用を有するスルホニルウレイドピラゾール誘導

体が記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記理由から、ECEを阻害する物質の開発が求められるところであり、そしてこのECEを阻害する物質の開発によって、ETに起因する、または起因すると考えられる各種疾患、例えば高血圧症、動脈硬化、心血管系疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈等）、脳血管系疾患（クモ膜下出血後の脳血管れん縮、脳梗塞等）、腎疾患（慢性あるいは急性腎不全等）、肺高血圧、気管支喘息、パージャ病、高安動脈炎、レイノー病、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍などの治療薬お

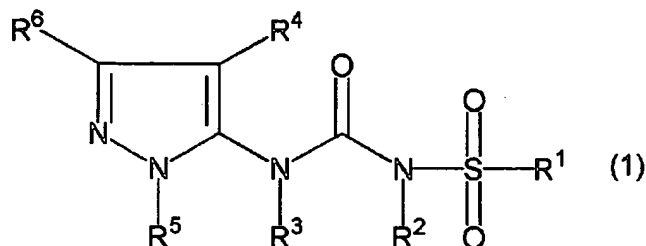
よび予防薬の新たな開発の可能性が開かれることになる。すなわち本発明は、ECEを阻害する物質と、このECEの阻害作用に基づいた上記各種疾患の治療剤および予防剤を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ET変換酵素阻害剤について鋭意研究を試みた結果、下記一般式で示される化合物が格段に優れた阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、

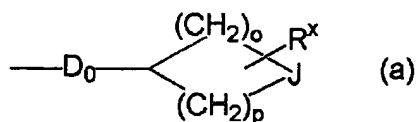
【0005】〔1〕 一般式（1）

【化11】



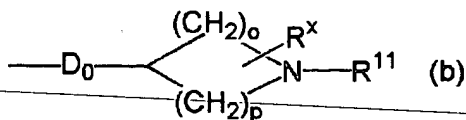
〔式中、R¹ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロ環基、-OR⁷、-SR⁷、-N(R⁷)R⁸、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、または置換ヘテロ環基を表すか、または式(a)

【化12】



もしくは式(b)

【化13】



を表す。R² およびR³ はそれぞれ同一または異なってもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル

基を表すか、または前記式(a)もしくは(b)を表す。R⁴ は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、-OR⁷、-N(R⁷)R⁸、-C(O)-R⁷、-C(S)-R⁷、-CO₂-R⁷、-C(O)-S-R⁷、-CS₂-R⁷、-C(S)-O-R⁷、-O-C(O)-R⁷、-O-C(S)-R⁷、-S-C(O)-R⁷、-S-C(S)-R⁷、-C(O)-N(R⁷)R⁸、-C(S)-N(R⁷)R⁸、-S(O)₁-R⁷、-SO₂-N(R⁷)R⁸、-N(R⁷)-C(O)-R⁸、-OSO₂-R⁷、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、もしくは置換ヘテロ環基を表すか、または前記式(a)もしくは(b)を表す。R⁵ は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、-C(O)-R⁷、-C(S)-R⁷、-CO₂-R⁷、-C(O)-S-R⁷、-CS₂-R⁷、-C(S)-O-R⁷、-C(O)-N(R⁷)R⁸、-C(S)-N(R⁷)R⁸、-S(O)₁-R⁷、もしくは-SO₂-N(R⁷)R⁸、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、も

しくは置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または前記式(a)もしくは(b)を表す。 R^6 は $R^z - B_0 - Y - A_0 -$ を表す。前記及び後記の定義もしくは式において、

(1) R^7 及び R^8 は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロ環基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、または置換ヘテロアリールアルキル基を表す。ただし、 $-N(R^7)R^8$ 、 $-CON(R^7)R^8$ 、 $-C(S)-N(R^7)R^8$ 、 $-SO_2N(R^7)R^8$ または $-N(R^7)-C(O)-R^8$ の場合には、 R^7 及び R^8 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子(及び炭素原子と)一緒になって、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよい。また、 $-O-C(O)-R^7$ 、 $-O-C(S)-R^7$ 、 $-S-C(O)-R^7$ 、 $-S-C(S)-R^7$ 、 $-SO-R^7$ または $-SO_2-R^7$ であるときは、 R^7 は水素原子でない。

(2) D_0 は単結合、低級アルキレン、低級アルケニレンまたは低級アルキニレンを表す。

(3) R^x はなくてもよいが、1つまたは2以上あってもよく、環構成炭素原子に結合する水素原子と置き換わる基であり、それぞれ同一または異なってハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロ環基、または $-E_0-R^y$ を表す。

(4) o および p は独立して0または1から3の整数(ただし、 o と p は同時に0にならない)を表す。

(5) J は酸素原子、または $-S(O)_q-$ (式中、 q は0、1、または2を表す)を表す。

(6) R^{11} は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、または置換ヘテロアリールアルキル基を表す。

(7) E_0 は単結合、低級アルキレン、低級アルケニレンまたは低級アルキニレンを表す。

(8) R^y は $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-C(O)-S-R^9$ 、 $-CS_2-R^9$ 、 $-C(S)-O$

$-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-S(O)_1-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-CO_2-R^9$ または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ を表す。

(9) l は0、1または2を表す。

(10) R^9 及び R^{10} は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。ただし、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ の場合は R^9 及び R^{10} が互いに結合して、それらが結合する窒素原子(及び炭素原子と)一緒になって、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよい。ただし、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-S(O)-R^9$ または $-SO_2-R^9$ のときは、 R^9 は水素原子でない。

(11) A_0 は単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表す。

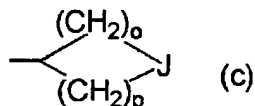
(12) B_0 は単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表す。

(13) $-A_0-$ で表される2価炭素鎖および $R^z - B_0 -$ で表される1価炭素鎖の炭素原子上の1個或いは複数の水素原子は、各々同一または異なってアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、または R^y と置き換えられていてもよい。

(14) R^z は水素原子、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-C(O)-S-R^9$ 、 $-CS_2-R^9$ 、 $-C(S)-O-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-S(O)_1-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-CO_2-R^9$ 、 $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ 、 $-N(R^9)-C$

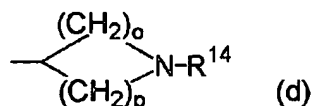
(O) - O - R¹⁰、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、または、式(c)

【化14】



もしくは式(d)

【化15】

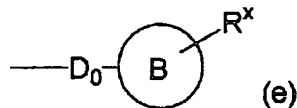


を表す。

(15) Yは-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R⁷)-C(O)-、-C(O)-N(R⁷)-、-O-C(S)-、-C(S)-O-、-S-C(O)-、-C(O)-S-、-S-C(S)-、-C(S)-S-、-O-、-N(R⁷)-、-S(O)₁-、-C(O)-を表す。

(16) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、または置換ヘテロ環基における置換基は、同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、-E₀-R^y、または式(e)

【化16】



(式中、B環はシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基またはヘテロ環基を表す)から選ばれる。ただし、当該置換基が置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基における置換基である場合には、隣接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合し、該炭素原子と一緒に、4～8員環を形成してもよい。]で表されるスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔2〕 R¹ がアルキル

基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロアリール基もしくは置換ヘテロ環基である〔1〕記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔3〕 R² およびR³ がそれぞれ同一または異なってもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロ環基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換ヘテロ環基である〔1〕記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔4〕 R⁴ が水素原子、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、-CO₂-R⁷、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、もしくは置換ヘテロ環基である〔1〕記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔5〕 R⁵ が水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基である

〔1〕記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔6〕 Yが-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R⁷)-C(O)-、-C(O)-N(R⁷)-、-O-、-S(O)₁-、-C(O)-である〔1〕記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔7〕

R¹ がシクロヘキシル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-トリル、4-トリル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、3-n-プロピルフェニル、4-n-プロピルフェニル、3-イソプロピルフェニル、4-イソプロピルフェニル、3-n-ブチルフェニル、4-n-ブチルフェニル、3-イソブチルフェニル、4-イソブチルフェニル

ル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルである〔1〕記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔8〕 R² が水素原子、メチル基またはベンジル基であり、R³ が水素原子、メチル基、またはベンジル基である〔1〕記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔9〕 R⁴ が水素原子、シアノ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルである〔1〕記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔10〕 R⁵ がビニル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-チエニル、チオフェン-2-イル-メチル、2-(チオフェン-2-イル)エチル、3-(チオフェン-2-イル)プロピル、4-(チオフェン-2-イル)ブチル、チオフェン-3-イル-メチル、2-(チオフェン-3-イル)エチル、3-(チオフェン-3-イル)プロピル、4-(チオフェン-3-イル)ブチル、2-フリル、フラン-2-イル-メチル、2-(フラン-2-イル)エチル、3-(フラン-2-イル)プロピル、4-(フラン-2-イル)ブチル、フラン-3-イル-メチル、2-(フラン-3-イル)エチル、3-(フラン-3-イル)プロピル、4-(フラン-3-イル)ブチルである〔1〕記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔11〕

R⁶ がフェニルオキシカルボニルメチル、ベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエチルオキシカルボニルメチル、3-フェニルプロピルオキシカルボニルメチル、4-フェニルブチルオキシカルボニルメチル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルメチル、6-フェニルヘキシルオキシカルボニルメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルメチル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニルメチル、2-シクロヘキシルエチルオキシカルボニルメチル、3-シクロヘキシルプロピルオキシカルボニルメチル、4-シクロヘキシルブチルオキシカルボ

ニルメチル、5-シクロヘキシルペンチルオキシカルボニルメチル、6-シクロヘキシルオキシカルボニルメチル、フェニルカルバモイルメチル、2-フェニルエチルカルバモイルメチル、3-フェニルプロピルカルバモイルメチル、4-フェニルブチルカルバモイルメチル、5-フェニルペンチルカルバモイルメチル、シクロヘキシルカルバモイルメチル、シクロヘキシルメチルカルバモイルメチル、2-シクロヘキシルエチルカルバモイルメチル、3-シクロヘキシルプロピルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルメチル、ピペリジン-1-イル-カルボニルメチル、4-メチルフェニルカルバモイルメチル、4-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル、4-アセトキシフェニルカルバモイルメチル、4-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル、4-ベンジルオキシフェニルカルバモイルメチル、4-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル、4-カルボキシフェニルカルバモイルメチル、4-ジメチルアミノメチルフェニルカルバモイルメチル、3-メチルフェニルカルバモイルメチル、3-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル、3-アセトキシフェニルカルバモイルメチル、3-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル、3-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル、3-カルボキシフェニルカルバモイルメチル、2-メチルフェニルカルバモイルメチル、2-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル、2-アセトキシフェニルカルバモイルメチル、2-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル、2-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル、2-カルボキシフェニルカルバモイルメチル、3-ピコリルカルバモイルメチルである〔1〕記載のスルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔12〕 R¹ がアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロ環基、置換アルキル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基または置換アラルキル基であり、R² およびR³ がそれぞれ同一または異なってもよく、各々水素原子、アルキル基、置換アルキル基または置換アラルキル基であり、R⁴ が水素原子、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基または置換アラルキル基であり、R⁵ がアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換シクロアルケニルアル

キル基、置換アリール基、置換アラルキル基であり、Y
 が-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R⁷)-
 -C(O)-、-C(O)-N(R⁷)-である〔1〕
 記載のスルホニルウレイド-(1H)-ピラゾール誘導
 体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、〔1
 3〕 下記(1)~(45)いずれかの化合物である
 〔1〕記載のスルホニルウレイド-(1H)-ピラゾー
 ル誘導体またはその酸付加塩もしくはアルカリ付加塩；
 (1) 4-シアノ-1-フェニル-3-フェノキシカル
 ボニルメチル-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)
 ウレイド}-(1H)-ピラゾール
 (2) 4-シアノ-1-フェニル-3-ベンジルオキシ
 カルボニルメチル-5-{3-(4-クロロベンゼンス
 ルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール
 (3) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニル
 エトキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-クロロ
 ベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾー
 ル
 (4) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-フェニル
 プロピルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-
 クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピ
 ラゾール
 (5) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-フェニル
 ブチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-ク
 ロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラ
 ザール
 (6) 4-シアノ-1-フェニル-3-(5-フェニル
 ペンチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-
 クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピ
 ラゾール
 (7) 4-シアノ-1-フェニル-3-(n-ブチルオ
 キシカルボニルメチル)-5-{3-(4-クロロベン
 ゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール
 (8) 4-シアノ-1-フェニル-3-(シクロヘキ
 メチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-ク
 ロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラ
 ザール
 (9) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2,6-ジイ
 ソプロピルフェニルオキシカルボニルメチル)-5-
 {3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(
 1H)-ピラゾール
 (10) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニ
 ル-エトキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-ク
 ロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラ
 ザール
 (11) 4-シアノ-1-フェニル-3-(フェニルカ
 ルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼン
 スルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール
 (12) 4-シアノ-1-フェニル-3-(ベンジルカ
 ルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼン

スルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール
 (13) 4-シアノ-1-フェニル-3-(N-ベンジ
 ル-N-メチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-
 クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-
 ピラゾール
 (14) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニ
 ルエチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロ
 ロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾ
 ール
 (15) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-フェニ
 ルプロピルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-ク
 ロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラ
 ザール
 (16) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-フェニ
 ルブチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロ
 ロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾ
 ール
 (17) 4-シアノ-1-フェニル-3-(ジメチルカ
 ルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼン
 スルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール
 (18) 4-シアノ-1-フェニル-3-(ピペリジ
 ン-1-イルカルボニルメチル)-5-{3-(4-ク
 ロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラ
 ザール
 (19) 4-シアノ-1-フェニル-3-(シクロヘキ
 シルメチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-ク
 ロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラ
 ザール
 (20) 4-シアノ-1-フェニル-3-(シクロヘキ
 シルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベン
 ゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール
 (21) 4-シアノ-1-フェニル-3-(n-ブチル
 カルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼ
 ンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール
 (22) 4-シアノ-1-フェニル-3-(N-(4-
 フェニル)ブチル-N-エチルカルバモイルメチル)-
 5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイ
 ド}-(1H)-ピラゾール
 (23) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-メチル
 フェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロ
 ロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾ
 ール
 (24) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ジメチ
 ルアミノフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-
 (4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1
 H)-ピラゾール
 (25) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-アセト
 キシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-
 クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピ
 ラゾール

(26) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(27) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ベンジルオキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(28) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(29) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-カルボキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(30) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ジメチルアミノメチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(31) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-メチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(32) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(33) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(34) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(35) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(36) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-カルボキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(37) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-メチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(38) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(39) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(40) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(41) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

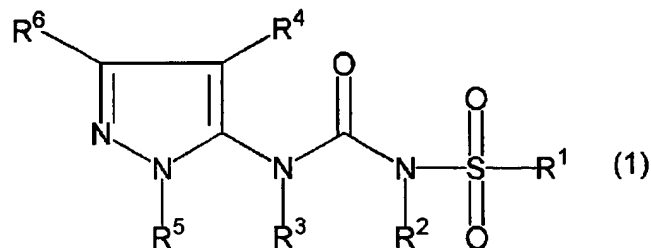
(42) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-カルボキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(43) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ピコリルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(44) 4-シアノ-1-フェニル-3-{(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル)カルバモイルメチル}-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール

(45) 4-シアノ-1-フェニル-3-{(4-アミノブチル)カルバモイルメチル}-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール、〔14〕一般式(1)

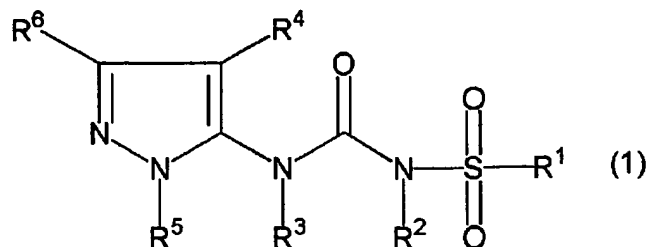
【化17】



(R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は〔1〕と同じ意味を表す)で表される化合物またはその薬学的に

許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有する医薬、〔15〕一般式(1)

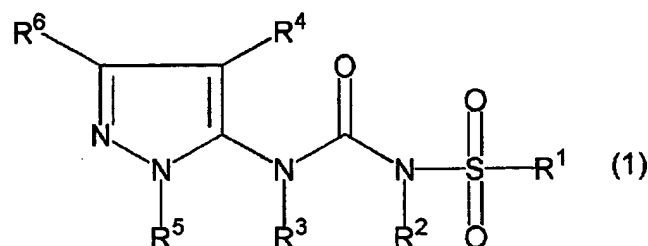
【化18】



(R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は〔1〕と同じ意味を表す)で表される化合物またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有する循環器系の疾患、気管収縮、神経性障害、分泌系不

全、血管障害、潰瘍、腫瘍、胃粘膜障害、エンドトキシンショック、敗血症または腎障害の治療薬または予防薬、〔16〕一般式(1)

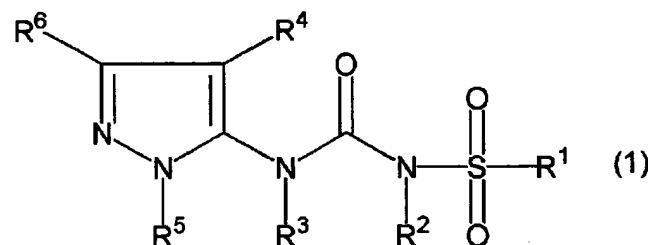
【化19】



(R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は〔1〕と同じ意味を表す)で表される化合物またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有する高血圧症、動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈、クモ膜下出血後の脳血管れん縮、脳梗塞、腎不

全、肺高血圧、気管支喘息、パージャール病、高安動脈炎、レイノー病、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍などの治療薬および予防薬、および〔17〕一般式(1)

【化20】



(R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は〔1〕と同じ意味を表す)で表される化合物またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有するエンドセリン変換酵素阻害剤、に関する。

【0006】本発明における各種の基を以下に説明する。アルキル基としては、他の置換基の部分である場合を含め、例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、などの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。置換アルキル基としては好ましくはシクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラルキル基等が挙げられる。アルケニル基としては、他の置換基の部分である場合を含め、例えばビニル、アリル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペン

テニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、4-オクテニル、5-オクテニル、6-オクテニル、7-オクテニル、などの直鎖または分枝した炭素原子数2~8個のアルケニル基が挙げられる。

【0007】アルキニル基としては、他の置換基の部分である場合を含め、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル

ル、4-ヘプチニル、5-ヘプチニル、6-ヘプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、3-オクチニル、4-オクチニル、5-オクチニル、6-オクチニル、7-オクチニルなどの直鎖または分枝した炭素原子数2～8個のアルキル基が挙げられる。シクロアルキル基としては、他の置換基の部分である場合を含め、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シス-デカリン-1-イル、シス-デカリン-2-イル、トランス-デカリン-1-イルなどの炭素原子数3～12個のシクロアルキル基が挙げられる。 D_0 および E_0 における低級アルキレン、低級アルケニレン及び低級アルキニレンとしては、例えば各々、炭素原子数6個以下の基が挙げられ、好ましくは例えば式： $-DE_1-DE_2-DE_3-DE_4-$ (式中、 DE_1 、 DE_2 、 DE_3 及び DE_4 は、互いに同一または異なって、各々単結合またはメチレン基を表すか、または隣り合う二つが一緒になって $-CH=CH-$ または $-CH\equiv CH-$ を表す。但し、 DE_1 、 DE_2 、 DE_3 及び DE_4 の内少なくとも一つは単結合ではない) で示される基を挙げることができる。 A_0 および B_0 におけるアルキレン、アルケニレン及びアルキニレンとしては、例えば各々炭素原子数8個以下の基が挙げられ、更に具体的には例えば式： $-AB_1-AB_2-AB_3-AB_4-AB_5-AB_6-AB_7-AB_8-$ (式中、 AB_1 、 AB_2 、 AB_3 、 AB_4 、 AB_5 、 AB_6 、 AB_7 及び AB_8 は、互いに同一または異なって、各々単結合またはメチレン基を表すか、または隣り合う二つが一緒になって $-CH=CH-$ または $-CH\equiv CH-$ を表す。但し、 AB_1 、 AB_2 、 AB_3 、 AB_4 、 AB_5 、 AB_6 、 AB_7 及び AB_8 の内少なくとも一つは単結合ではない) で示される基を挙げることができる。

【0008】シクロアルキルアルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、1-シクロペンチルエチル、1-シクロヘキシルエチル、2-シクロヘプチルエチル、2-シクロオクチルエチルなどの炭素原子数4～14個のシクロアルキルアルキル基が挙げられる。シクロアルケニル基としては、他の置換基の部分である場合を含め、例えば1-シクロブテニル基、1-シクロペンテニル基、2-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプテニル基、3-シクロヘプテニル基、4-シクロヘプテニル基、1-シクロオクテニル基、2-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基などの炭素原子数3～8個のシクロアルケニル基が挙げられる。

【0009】シクロアルケニルアルキル基としては、例えば1-シクロブテニルメチル、1-シクロペンテニルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、1-シクロヘキセニルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、1-シクロヘプテニルメチル、2-シクロヘプテニルメチル、3-シクロヘプテニルメチル、4-シクロヘプテニルメチル、1-シクロオクテニルメチル、2-シクロオクテニルメチル、3-シクロオクテニルメチル、4-シクロオクテニルメチル、2-(1-シクロブテニル)-エチル、1-(1-シクロペンテニル)-エチル、2-(2-シクロペンテニル)-エチル、2-(3-シクロペンテニル)-エチル、2-(1-シクロヘキセニル)-エチル、2-(2-シクロヘキセニル)-エチル、2-(3-シクロヘキセニル)-エチル、1-(1-シクロヘプテニル)-エチル、2-(2-シクロヘプテニル)-エチル、2-(3-シクロヘプテニル)-エチル、2-(4-シクロヘプテニル)-エチル、2-(1-シクロオクテニル)-エチル、2-(2-シクロオクテニル)-エチル、2-(3-シクロオクテニル)-エチル、2-(4-シクロオクテニル)-エチルなどの炭素原子数4～14個のシクロアルケニルアルキル基が挙げられる。

【0010】アリール基としては、他の置換基の部分である場合を含め、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。アラルキル基としては、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、3-フェニルブチル、2-フェニルブチル、1-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)-エチル、2-(2-ナフチル)-エチル、3-(1-ナフチル)-プロピル、2-(2-ナフチル)-プロピル、4-(1-ナフチル)-ブチル、3-(2-ナフチル)-ブチルなどの炭素原子数14以下のアラルキル基が挙げられる。

【0011】ヘテロ環基としてはヘテロアリール基、または窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた2～3個のヘテロ原子と炭素原子で構成される5～6員環の不飽和複素環基もしくは飽和複素環基が挙げられる。飽和複素環基としては2-ピペラジル、1-モルホリニル、2-モルホリニル、3-モルホリニルなどが挙げられる。不飽和複素環基としてはイミダゾリン-2-イルなどが挙げられる。ヘテロアリール基としては、他の置換基の部分である場合を含め、例えば窒素原子を1～4個含む5～6員環の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個を含む5～6員環の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員環の基、あるいは上記の環同士または上記の環とベンゼン環もしくはナフタ

レン環が縮合した基が挙げられる。具体的には、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、1-イミダゾリル、2-ピラゾリル、2-ピロリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-ベンゾフリル、2-ベンゾチエニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、2-インドリル、3-(1H)-インダゾリル、8-アピリル、2-キナゾリル、3-シンノリル、2-ナフチリジニルなどが挙げられる。

【0012】ヘテロアリールアルキル基としては、例えば直鎖または分岐した炭素原子数が1~8個のアルキル基に窒素原子を1~4個含む5~6員環の基、窒素原子を1~2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個を含む5員環の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5~6員環などの基が結合したものが挙げられる。具体的には、2-ビリジルメチル、1-(2-ビリジル)-エチル、3-ビリジルメチル、2-(3-ビリジル)-エチル、3-(3-ビリジル)-プロピル、4-ビリジルメチル、2-チエニルメチル、3-(2-チエニル)-2-メチル-プロピル、3-チエニルメチル、4-(2-チエニル)-3-メチル-ブチル、2-(2-フリル)-エチル、4-(2-フリル)-ペンチル、3-フリルメチル、5-(3-フリル)-3-メチル-ペンチル、2-イミダゾリルメチル、3-(1-ピラゾリル)-プロピル、3-(3-ピラゾリル)-プロピル、1-ピロリルメチル、3-(1-ピロリル)-ブチル、2-ピロリルメチル、2-チアゾリルメチル、4-(2-チアゾリル)-ペンチル、3-イソチアゾリルメチル、3-(2-オキサゾリル)-ペンチル、3-イソオキサゾリルメチルなどが挙げられる。

【0013】 $-N(R^7)R^8$ 、 $-C(O)-N(R^7)R^8$ 、 $-C(S)-N(R^7)R^8$ 、 $-SO_2-N(R^7)R^8$ 、 $-N(R^7)-C(O)-R^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ の場合に R^7 と R^8 または R^9 と R^{10} が互いに結合して形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3員ないし8員環としては、一つの窒素原子の他に窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた0~2個のヘテロ原子と炭素原子で構成される3~8員環の不飽和環もしくは飽和環が挙げられる。例えば、 $-N(R^7)R^8$ または $-N(R^9)R^{10}$ としては、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、モルホリノ、ピペラジン-1-イルが挙げられ、 $-C(O)-N(R^7)R^8$ または $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ としては、ピペリジン-1-イル-カルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、モルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニルが挙げられ、 $-C(S)-N(R^7)R^8$ または $-C(S)$

$-N(R^9)R^{10}$ としては、ピペリジン-1-イル-チオカルボニル、ピロリジン-1-イル-チオカルボニル、モルホリノチオカルボニル、ピペラジン-1-イル-チオカルボニルが挙げられ、 $-SO_2-N(R^7)R^8$ または $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ としては、ピペリジン-1-イル-スルホニル、ピロリジン-1-イル-スルホニル、モルホリノスルホニル、ピペラジン-1-イル-スルホニルが挙げられ、 $-N(R^7)-C(O)-R^8$ または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ としては、2-ピロリジノン-1-イル、3-オキサ-モルホリノ等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が挙げられる。

【0014】置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基における置換基として好ましくは、同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、 $-E_0-R^Y$ 、式(e)、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_1-R^8$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ が挙げられる。置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、または置換ヘテロ環基における置換基として好ましくは、同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-E_0-R^Y$ 、式(e)、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_1-R^8$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ が挙げられる。

【0015】置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラキル基、置換ヘテロ環基、または置換ヘテロアリールアルキル基の場合において、隣接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合し、該炭素原子と一緒に、4~8員環を形成したものとしては、窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた0~2個のヘテロ原子と炭素原子で構成される4~8員環の不飽和環もしくは飽和環が挙げられる。例えば、置換シクロアルキル基としてはパーヒドロインドール-5-イル、パーヒドロベンゾフラン-5-イル、置換シクロアルケニル基としては、2、3、4、5、6、7-ヘキサヒドロ-(1H)-インドール-5

－イル、5、6、7、8－テトラヒドロキノリン－7－イル、置換シクロアルキルアルキル基としては、2－（パーヒドロインドール－5－イル）－エチル、2－（パーヒドロベンゾフラン－5－イル）－エチル、置換シクロアルケニルアルキル基としては、2－（2、3、4、5、6、7－ヘキサヒドロ－（1H）－インドール－5－イル）－エチル、2－（5、6、7、8－テトラヒドロキノリン－7－イル）－エチル、置換アリール基としては2、3－ジヒドロ－（1H）－インドール－5－イル、2、3－ジヒドロベンゾフラン－6－イル、1、3－ジオキサインダン－4－イル、置換アラルキル基としては、2、3－ジヒドロ－（1H）－インドール－5－イル－メチル、クロマン－6－イル－メチル、置換ヘテロ環基としては、5、6、7、8－テトラヒドロキナゾリン－6－イル、置換ヘテロアリールアルキルとしては、2－（5、6、7、8－テトラヒドロキナゾリン－6－イル）－エチル等が挙げられる。

【0016】R¹として好ましくは、シクロヘキシル、2－シクロヘキシルエチル、3－シクロヘキシルプロピル、フェニル、ベンジル、2－フェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル、1－ナフチル、2－ナフチル、3－トリル、4－トリル、3－エチルフェニル、4－エチルフェニル、3－n－プロピルフェニル、4－n－プロピルフェニル、3－イソプロピルフェニル、4－イソプロピルフェニル、3－n－ブチルフェニル、4－n－ブチルフェニル、3－イソブチルフェニル、4－イソブチルフェニル、3－メトキシフェニル、4－メトキシフェニル、3－クロロフェニル、4－クロロフェニル、3－ブromoフェニル、4－ブromoフェニル、2－チエニル、3－チエニル、2－フリル、3－フリル、2－ピリジル、3－ピリジルまたは4－ピリジルなどが挙げられる。

【0017】R²として好ましくは、水素原子、メチル基、ベンジル基が挙げられる。R³として好ましくは、水素原子、メチル基、ベンジル基が挙げられる。R⁴として好ましくは、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n－プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、2－フェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2－シクロヘキシルエチル、3－シクロヘキシルプロピル、2－チエニル、3－チエニル、2－フリル、3－フリル、2－ピリジル、3－ピリジルまたは4－ピリジルが挙げられる。

【0018】R⁵として好ましくは、ビニル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ベンジル、2－フェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル、5－フェニルペンチル、

2－チエニル、チオフェン－2－イル－メチル、2－（チオフェン－2－イル）－エチル、3－（チオフェン－2－イル）－プロピル、4－（チオフェン－2－イル）－ブチル、チオフェン－3－イル－メチル、2－（チオフェン－3－イル）－エチル、3－（チオフェン－3－イル）－プロピル、4－（チオフェン－3－イル）－ブチル、2－フリル、フラン－2－イル－メチル、2－（フラン－2－イル）－エチル、3－（フラン－2－イル）－プロピル、4－（フラン－2－イル）－ブチル、フラン－3－イル－メチル、2－（フラン－3－イル）－エチル、3－（フラン－3－イル）－プロピルまたは4－（フラン－3－イル）－ブチルが挙げられる。

【0019】R⁶として好ましくは、フェニルオキシカルボニルメチル、ベンジルオキシカルボニル、2－フェニルエチルオキシカルボニルメチル、3－フェニルプロピルオキシカルボニルメチル、4－フェニルブチルオキシカルボニルメチル、5－フェニルペンチルオキシカルボニルメチル、6－フェニルヘキシルオキシカルボニルメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルメチル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニルメチル、2－シクロヘキシルエチルオキシカルボニルメチル、3－シクロヘキシルプロピルオキシカルボニルメチル、4－シクロヘキシルブチルオキシカルボニルメチル、5－シクロヘキシルペンチルオキシカルボニルメチル、6－シクロヘキシルオキシカルボニルメチル、フェニルカルバモイルメチル、2－フェニルエチルカルバモイルメチル、3－フェニルプロピルカルバモイルメチル、4－フェニルブチルカルバモイルメチル、5－フェニルペンチルカルバモイルメチル、シクロヘキシルカルバモイルメチル、シクロヘキシルメチルカルバモイルメチル、2－シクロヘキシルエチルカルバモイルメチル、3－シクロヘキシルプロピルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルメチル、ピペリジン－1－イル－カルボニルメチル、4－メチルフェニルカルバモイルメチル、4－ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル、4－アセトキシフェニルカルバモイルメチル、4－ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル、4－ベンジルオキシフェニルカルバモイルメチル、4－エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル、4－カルボキシフェニルカルバモイルメチル、4－ジメチルアミノメチルフェニルカルバモイルメチル、3－メチルフェニルカルバモイルメチル、3－ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル、3－アセトキシフェニルカルバモイルメチル、3－ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル、3－エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル、3－カルボキシフェニルカルバモイルメチル、2－メチルフェニルカルバモイルメチル、2－ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル、2－アセトキシフェニルカルバモイルメチル、2－ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル、2－エトキシカル

ポニルフェニルカルバモイルメチル、2-カルボキシフェニルカルバモイルメチル、3-ピコリルカルバモイルメチルが挙げられる。

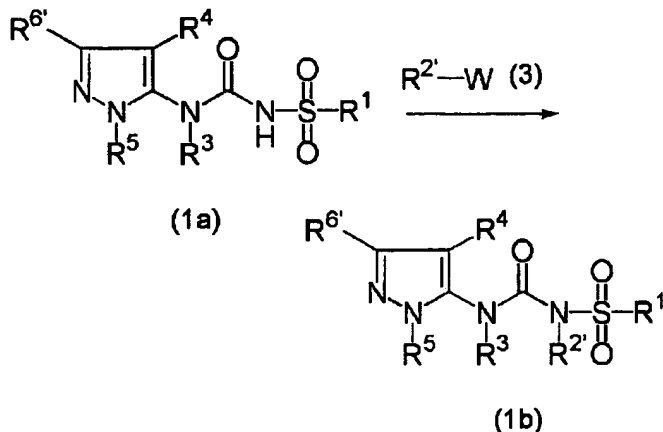
【0020】本発明化合物は1個若しくは複数個の不斉炭素原子或いは幾何異性体を含んでいる場合があり、立体異性体が存在する。本発明化合物には各異性体の混合

物や単離されたものを含む。

【0021】一般式(1)で表される本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。

【0022】(A)

【化21】



{式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は前記と同義であり、 $R^{2'}$ は R^2 と同じ意味を表し(但し水素原子は除く)、 $R^{6'}$ は R^6 、もしくは $L-A_0-$ を表し(但し、 L は後記(H)で説明する基である)必要ならば適当な保護基で保護されていてもよく、 W は求核攻撃により容易に置換しうる脱離基を表す。}

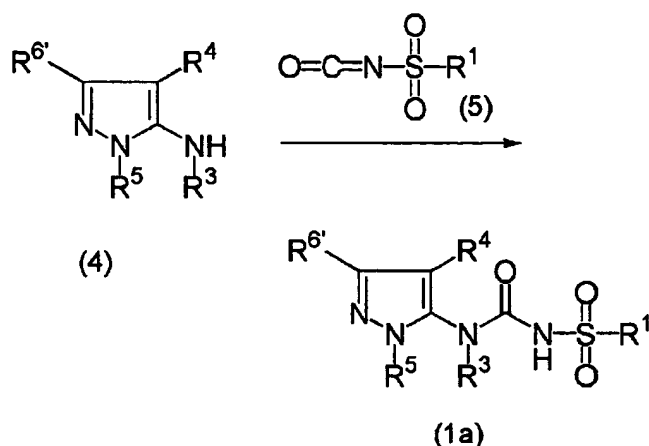
化合物(1b)は、化合物(1a)と1~5当量の化合物(3)とを適当な塩基の存在下、適当な触媒の存在下または非存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより、合成することができる。前記反応において、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物、ブチルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどの有機金属塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エンなどの有機塩基が、触媒としては硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム、リン酸二水素テトラブチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモ

ニウム、p-トルエンスルホン酸テトラエチルアンモニウム等が、溶媒としてはヘキサン、ペンタン等の脂肪族性溶媒、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼンなどの芳香族性炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、エーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒が挙げられる。脱離基 W としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、置換ベンゼンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロアセトイミデート等が挙げられる。

【0023】一般式(1a)で表される本発明化合物は、例えば以下(B)~(E)に示す方法によって製造することができる。

(B)本発明化合物(1a)は、化合物(4)と1~5当量の化合物(5)とを塩基の存在下或いは非存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることによって得ることができる。

【化22】



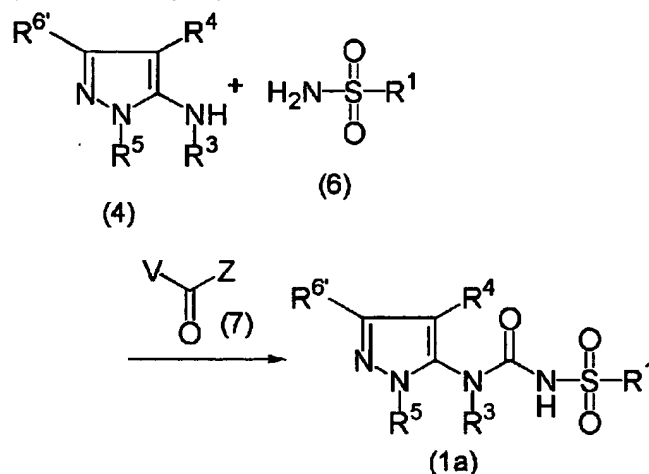
{式中、 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 は前記と同義である。}

前記反応において、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物、ブチルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどの有機金属塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エンなどの有機塩基が、溶媒としてはベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼンなどの芳香族性炭化水素溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジ

クロロエタンなどのハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、エーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒が挙げられる。式(5)で表される原料化合物は市販されているか、もしくは文献記載の方法で合成することができる。{例えば、特開昭51-26816、Tetrahedron Letters, 34, 2839, (1993)}

【0024】(C) 本発明化合物(1a)は、化合物(4)と1~5当量の化合物(6)とを適当な塩基および1~5当量の化合物(7)の存在下、不活性溶媒中、冷却下、室温または加熱下、反応させることによって得ることができる。

【化23】



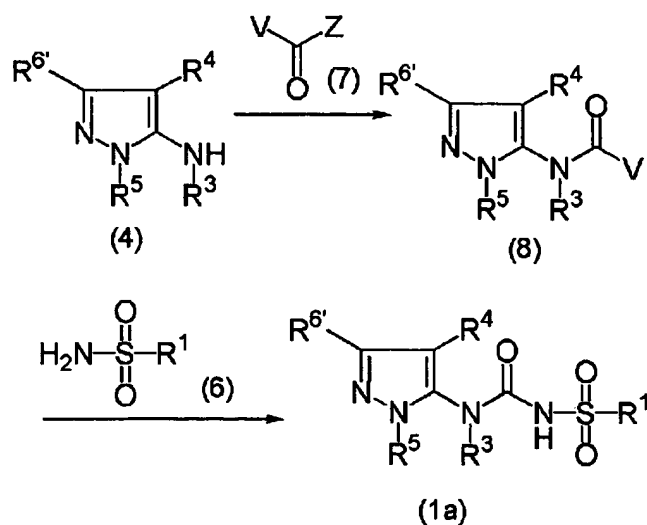
{式中、 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 は前記と同義であり、VおよびZは求核攻撃により容易に置換しうる脱離基を表す}

本反応において、使用される塩基および溶媒は前記(B)で述べたものと同様の物が挙げられる。

【0025】(D) 本発明化合物(1a)は、化合物(4)と1~5当量の化合物(7)とを適当な塩基の存

在下、不活性溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることによって化合物(8)とし、これを1~5当量の化合物(6)とを適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることにより、得ることができる。

【化24】



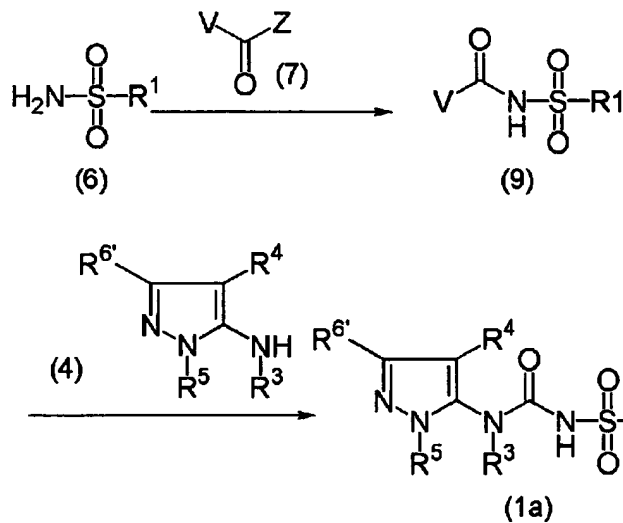
{式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{6'}$ 、 V および Z は前記と同義である。}

本反応において、使用される塩基および溶媒は前記(B)で述べたものと同様の物が挙げられる。

【0026】(E) 本発明化合物(1a)は、化合物(6)と1~5当量の化合物(7)とを適当な塩基の存

在下、不活性溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることによって式(9)で表される化合物を得、これと1~5当量の化合物(4)とを適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷却下、室温下、加熱下反応させることにより得ることができる。

【化25】



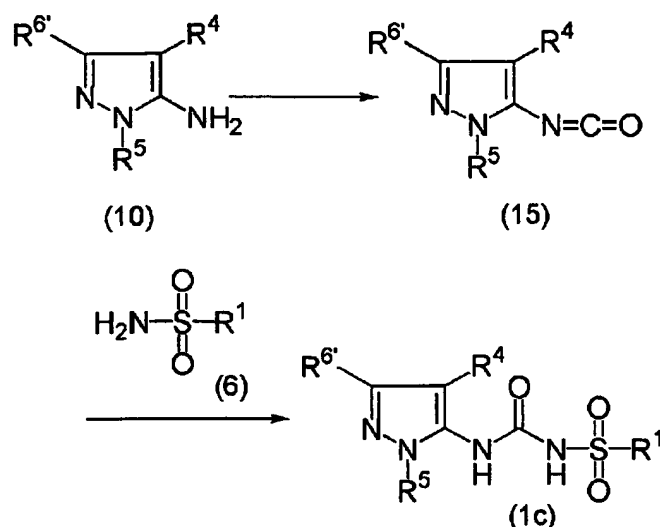
{式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{6'}$ 、 V および Z は前記と同義である。}

本反応において、使用される塩基および溶媒は前記(B)で述べたものと同様の物が挙げられる。化合物(7)、(8)及び(9)において、脱離基 V 及び Z としては同一もしくは互いに独立して、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基、1-イミダゾリル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、トリヨードメチル基等のトリハロメチル基及びハロゲン原子

等が挙げられる。

【0027】(F) 本発明化合物(1c)は、化合物(10)を適当な塩基の存在下あるいは非存在下、不活性溶媒中、冷却下、室温または加熱下、1~30当量のイソシアネート化剤と反応させることによって化合物(15)とした後に(6)とを適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることにより得ることができる。

【化26】



{式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および $R^{6'}$ は前記と同義である。}

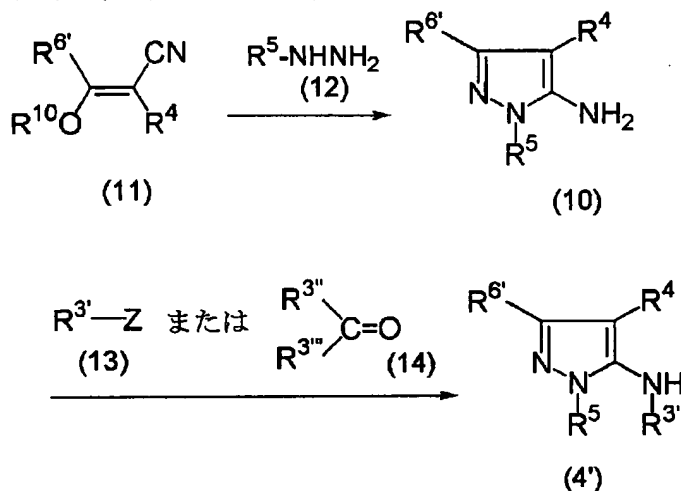
本反応において、使用される塩基および溶媒は前記

(B)で述べたものと同様のものがあげられる。イソシアネート化剤としては、ホスゲン、トリホスゲン等があ

げられる。

【0028】(G)原料化合物(4)は下記方法により化合物(10)及び化合物(4')として製造することが出来る。

【化27】



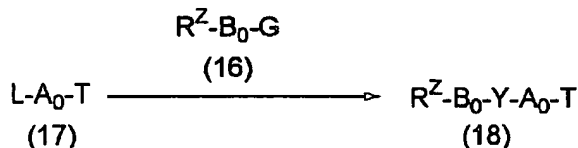
{式中、 R^4 、 R^5 、 $R^{6'}$ 、 Z は前記と同義であり、 $R^{3'}$ は R^3 と同じ意味を表し(但し水素原子は除く)、 $R^{3''}$ および $R^{3'''}$ は $-CH(R^{3''})R^{3'''}$ が R^3 (但し、 α 位に水素原子を持つ基に限る)と同じ意味になる様な基を表し、 R^{10} は水素原子、アルキル基、アリール基、置換アルキル基、置換アリール基を表す。}

原料化合物(4')は、化合物(10)と1~5当量の化合物(13)とを適当な塩基の存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることによって得ることができるか、或いは1~5当量の化合物(10)と化合物(14)とを還元的N-アルキル化反応を行うことによって得ることができる。式(10)で表される原料化合物は市販されているか、もしくは文献記載〔例えば J. Org. Chem., 21, 1240, (1956), 特開昭

62-195376号、Aust. J. Chem., 42, 747, (1989), J. Med. Chem., 3263, 35, (1992)、Chemical Abstract 56, 1459, (1962)、米国特許第4622330号、特開昭60-115581号、J. Med. Chem. 34, 2892, (1991)、特表平6-503069号、J. Am. Chem. Soc., 81, 2456, (1959)、Chemical abstract. 79, 146518, Heterocycles. 26, 613, (1987), J. Org. Chem. 58, 6155, (1993)の方法で合成することができるか、あるいは化合物(11)と1~5当量の化合物(12)とを通常用いられる溶媒中、酸或いは塩基の存在下、冷却下、室温または加熱下反応させることにより得ることができる。化合物(10)と化合物(13)とを反応させる場合は、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナ

トリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物、ブチルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどの有機金属塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が、溶媒としてはベンゼン、トルエンなどの芳香族性炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、エーテル、1、4-ジオキサン、1、2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒が挙げられる。化合物(10)を化合物(14)で還元的N-アルキル化を行う場合は、化合物(10)と化合物(14)を水素化シアノほう素ナトリウムおよび適当な酸の存在下、一般的に用いられる溶媒

中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより得ることができるか、或いは化合物(10)と化合物(14)を適当な酸および触媒の存在下、水素雰囲気下で接触還元反応を行うことにより得ることができる。酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、硝酸、リン酸、トリフルオロ酢酸等が、触媒としては、パラジウム-炭素、二酸化白金-炭素、ロジウム-炭素等が挙げられ、溶媒としてはヘキサン、ペンタン等の脂肪族性溶媒、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼンなどの芳香族性炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、エーテル、1、4-ジオキサン、1、2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、フェノール等のアルコール系溶媒またはそれらの混合溶媒が挙げられる。
【0029】(H)
【化28】



(式中、R^Z、B₀、Y、およびA₀は前記と同じ意味を表し、Tは式(1a)、(1b)、(1c)、(4)、(4')、(8)、(10)、(11)または(15)の化合物のR⁶'以外の部分構造を表す。) R⁶'がL-A₀-の場合には、(1a)、(1b)、(1c)、(4)、(4')、(8)、(10)、(11)および(15)のいずれかの化合物で(16)および(17)(式中、GおよびLは縮合反応、置換反応、還元的アルキル化反応等に付すのに適当な官能基を表す。)を適当な塩基の存在下、または非存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下において縮合反応、置換反応、還元的N-アルキル化反応等を行うことにより、本発明化合物(1)のR⁶に相当するR^Z-B₀-Y-A₀-を構築することが出来る。

(i) 縮合反応は、Gがカルボン酸、チオカルボン酸、スルホン酸、酸クロリド、スルホニルクロリド、混合酸無水物等であり、Lがアミノ基、水酸基あるいはチオール基である場合、もしくはLがカルボン酸、チオカルボン酸、スルホン酸、酸クロリド、スルホニルクロリド、混合酸無水物等であり、Gがアミノ基、水酸基あるいはチオール基である場合に行うことが出来る。縮合剤としては、N、N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等が挙げられ、塩基および溶媒としては前記(B)で述べたものと同様のものがあ

げられる。

(ii) 置換反応は、Gが塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、置換ベンゼンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基、トリクロロアセトイミデート等の脱離基であり、Lがアミノ基、水酸基あるいはチオール基である場合、あるいはLが塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、置換ベンゼンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基、トリクロロアセトイミデート等の脱離基であり、Gがアミノ基、水酸基あるいはチオール基である場合に行うことが出来る。塩基としては前記(B)で述べたものと同様のものがあげられ、溶媒としては前記(G)で述べたものと同様のものがあげられる。

(iii) 還元的N-アルキル化反応は、Gがアルデヒド、ケトンであり、Lがアミノ基である場合、あるいはLがアルデヒド、ケトンであり、Gがアミノ基である場合に行うことが出来る。還元的N-アルキル化反応は、水素化シアノほう素ナトリウムを用いる場合と水素雰囲気下で接触還元反応を行う場合があるが、どちらの場合も酸、触媒および溶媒は前記(G)で述べたものと同様のものがあげられる。

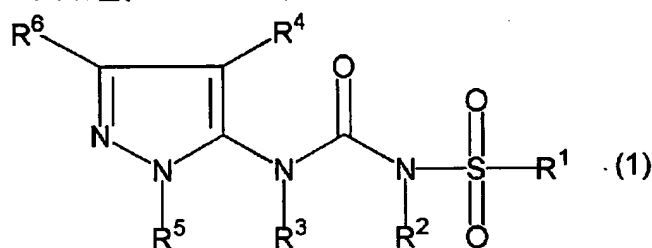
【0030】前記(A)～(H)の反応における化合物において、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、チオール基等の反応性基を有する場合は予め適当な保護基で保護しておき、反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。使用される保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる。(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, JOHN WILEY & SONS, 1991年)

例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、ベンジル基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基等が挙げられる。カルボキシ基の保護基としては、メチル基、エチル基、アロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ベンジル基等が挙げられる。アミノ基の保護基としては、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基等が挙げられる。チオール基の保護基としては、ベンジル基、ジフェニルメチ

ル基、メトキシメチル基、アセチル基、ベンゾイル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。上述した製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。化合物(1)または(2)の塩を取得したいとき、化合物(1)または(2)が塩の形で得られ得る場合には、適当な溶媒に溶解懸濁させ、酸または塩基を加えて、塩を形成させればよい。化合物(1)及びその薬理学上許容される塩は、水或いは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、付加物も本発明に含まれる。

【0031】上記のように製造される一般式(1)、または(2)で表される化合物として、例えば以下の化合物、又は製造例及び実施例で得られる化合物が挙げられる。

【化29】



【0032】

【表1】

表 1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
Me-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Et-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
iPr-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
H ₂ C=C-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Me-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Me ₂ N-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
MeO-(CH ₂) ₂ -	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
CF ₃ -	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	Me-	-COOH	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	iPr-	-COOEt	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	PhCH ₂ -	-NH ₂	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	MeO-(CH ₂) ₂ -	-NHMe	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	3-ピコリル-	3-ピコリル-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	4-EtOOC-PhCH ₂ -	H ₂ C=C-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	Me-	-H	-COOH	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	iPr-	-H	-COOEt	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	PhCH ₂ -	-H	-NH ₂	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	MeO-(CH ₂) ₂ -	-H	-NHMe	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	3-ピコリル-	-H	3-ピコリル-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	4-EtOOC-PhCH ₂ -	-H	H ₂ C=C-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	-H	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Me-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	iPr-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	PhCH ₂ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	MeO-(CH ₂) ₂ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	3-ピコリル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	H ₂ C=C-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
3-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
2-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-F-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
3-F-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
2-F-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Br-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
3-Br-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
2-Br-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Me-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
3-Me-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
2-Me-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Et-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
3-Et-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
2-Et-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-iPr-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
3-iPr-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -

【0033】

【表2】

表 2

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
2-iPr-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Me ₂ N-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Ac-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-PhCH ₂ O-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-EtOOC-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-HOOC-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
2-ナフチル-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
3-ナフチル-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
2-フリル-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
3-フリル-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
2-チエニル-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
3-チエニル-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
2-ピリジル-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
3-ピリジル-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-ピリジル-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
PhCH ₂ -	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Ph(CH ₂) ₂ -	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Ph(CH ₂) ₃ -	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Ph(CH ₂) ₄ -	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Ph(CH ₂) ₅ -	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Ph(CH ₂) ₆ -	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Ph(CH ₂) ₇ -	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
Ph(CH ₂) ₈ -	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
シクロペンチル-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
シクロヘキシル-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
シクロヘプチル-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	4-Cl-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	3-Cl-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	2-Cl-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	4-F-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	3-F-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	2-F-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	4-Br-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	3-Br-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	2-Br-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	4-Me-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	3-Me-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	2-Me-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	4-Et-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	3-Et-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	2-Et-Ph-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	2-ナフチル-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -

【0034】

【表3】

表 3

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	2-フリル-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	2-チエニル-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	PhCH ₂ -	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	Ph(CH ₂) ₂ -	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	Ph(CH ₂) ₃ -	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	Ph(CH ₂) ₄ -	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	Ph(CH ₂) ₅ -	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	Ph(CH ₂) ₆ -	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	Ph(CH ₂) ₇ -	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	Ph(CH ₂) ₈ -	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	3-ピコリル-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	CF ₃ -	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	Me-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	iPr-	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	4-Cl-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	3-Cl-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	2-Cl-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	4-F-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	3-F-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	2-F-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	4-Br-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	3-Br-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	2-Br-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	4-Me-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	3-Me-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	2-Me-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	4-Et-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	3-Et-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	2-Et-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	4-iPr-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	3-iPr-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	2-iPr-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	4-Me ₂ N-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	4-AcO-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	4-PhCH ₂ O-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	4-EtOOC-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	4-HOOC-Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	2-ナフチル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	3-ナフチル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	2-フリル-	PhO-C(O)-CH ₂ -

【0035】

【表4】

表 4

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	3-フリル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	2-チエニル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	3-チエニル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	2-ピリジル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	3-ピリジル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	4-ピリジル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	PhCH ₂ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph(CH ₂) ₂ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph(CH ₂) ₃ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph(CH ₂) ₄ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph(CH ₂) ₅ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph(CH ₂) ₆ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph(CH ₂) ₇ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph(CH ₂) ₈ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	CF ₃ -	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Me-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	iPr-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	nBu-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhCH ₂ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₄ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₆ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₇ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₈ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	nBuO-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	3-ピコリル-O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₈ -

【0036】

【表5】

表 5

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ N-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Ac-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-PhCH ₂ O-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-EtOOC-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-HOOC-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Me-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Et-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	iPr-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	nPr-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	nBu-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	iBu-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhCH ₂ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₄ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₆ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₇ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₈ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhCH ₂ (Me)N-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	nBuNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	3- β -コリル-NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhNH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ N-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -

【0037】

【表6】

表 6

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Ac-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-PhCH ₂ O-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-EtOOC-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-HOOC-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ NCH ₂ -PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ N-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Ac-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-PhCH ₂ O-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-EtOOC-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-HOOC-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ NCH ₂ -Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Et-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₆ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₇ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₈ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Et-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ N-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Ac-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-PhCH ₂ O-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-EtOOC-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-HOOC-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	HO(CH ₂) ₂ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	MeO(CH ₂) ₂ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	H ₂ N(CH ₂) ₃ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -

【0038】

【表7】

表 7

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	H ₂ OC(CH ₂) ₄ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	(Et) ₂ N(CH ₂) ₅ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	EtOOC(CH ₂) ₆ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	EtO(CH ₂) ₇ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	EtS(CH ₂) ₆ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₄ -NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ -NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₆ -NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₇ -NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₈ -NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me-Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ N-Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Ac-Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-PhCH ₂ O-Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-EtOOC-Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-HOOC-Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph-N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₄ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₆ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₇ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph(CH ₂) ₈ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ N-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Ac-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-PhCH ₂ O-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-EtOOC-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-HOOC-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	HO(CH ₂) ₂ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	MeO(CH ₂) ₂ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	H ₂ N(CH ₂) ₃ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	H ₂ OC(CH ₂) ₄ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	(Et) ₂ N(CH ₂) ₅ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	EtOOC(CH ₂) ₆ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -

【0039】

【表8】

表 8

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	EtO(CH ₂) ₇ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	Ph-	EtS(CH ₂) ₈ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhCH ₂ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₄ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₆ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₇ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₈ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	nBuO-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	3- β -C ₁₀ H ₇ -O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-O-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ N-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Ac-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-PhCH ₂ O-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-EtOOC-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-HOOC-Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -Ph-C(O)-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Me-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Et-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	iPr-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	nPr-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	nBu-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	iBu-
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhCH ₂ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -

【0040】

【表9】

表 9

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₄ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₆ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₇ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₈ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhCH ₂ (Me)N-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	nBuNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	3-ピコリル-NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhNH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ N-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Ac-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-PhCH ₂ O-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-EtOOC-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-HOOC-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ NCH ₂ -PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ N-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -

【0041】

【表10】

表 1 O

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Ac-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-PhCH ₂ O-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-EtOOC-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-HOOC-Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ NCH ₂ -Ph-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Et-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ -C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₆ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₇ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₈ -O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Et-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ N-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Ac-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-PhCH ₂ O-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-EtOOC-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-HOOC-Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -Ph-O-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	HO(CH ₂) ₂ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	MeO(CH ₂) ₂ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	H ₂ N(CH ₂) ₃ O-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -S(O) ₂ -(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -S(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -S-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₄ -S-C(S)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ -O-C(S)-(CH ₂) ₃ -

【0042】

【表11】

表 1 1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Ac-Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-PhCH ₂ O-Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-EtOOC-Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-HOOC-Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -Ph-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph-N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₃ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₄ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₅ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₆ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₇ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph(CH ₂) ₈ -N(CH ₂ Ph)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ N-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Ac-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-PhCH ₂ O-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-EtOOC-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-HOOC-Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -Ph-N(iBu)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	HO(CH ₂) ₂ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	MeO(CH ₂) ₂ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	H ₂ N(CH ₂) ₃ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	HOOC(CH ₂) ₄ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	Et ₂ N(CH ₂) ₃ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	EtOOC(CH ₂) ₆ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	EtO(CH ₂) ₇ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-H	Ph-	EtS(CH ₂) ₈ NH-C(O)-(CH ₂) ₃ -

【0043】

【表12】

表 12

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhCH ₂ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₂ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₃ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₄ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₅ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₆ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₇ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₈ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	nBuO-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhNH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhCH ₂ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₂ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₃ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₄ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₅ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₆ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₇ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₈ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhCH ₂ (Me)N-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	nBuNH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhNH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₈ -

【0044】

【表13】

表 13

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	4-Me-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	4-Me ₂ N-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	4-Ac-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	4-PhCH ₂ O-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	4-EtOOC-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	4-HOOC-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロペンチル-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhCH ₂ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₂ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₃ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₄ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₅ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₆ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₇ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₈ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	nBuO-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhNH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhCH ₂ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₂ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₃ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₄ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₅ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₆ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₇ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₈ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhCH ₂ (Me)N-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	nBuNH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhNH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₈ -

【0045】

【表14】

表 1 4

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	4-Me-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	4-Me ₂ N-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	4-Ac-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	4-PhCH ₂ O-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	4-EtOOC-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	4-HOOC-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘキシル-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhCH ₂ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₂ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₃ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₄ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₅ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₆ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₇ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₈ O-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	nBuO-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhO-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhNH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhCH ₂ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₂ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₃ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₄ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₅ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₆ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₇ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₈ NH-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhCH ₂ (Me)N-C(O)-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	nBuNH-C(O)-CH ₂ -

【0046】

【表15】

表 15

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-CH ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₂ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₄ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₅ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₆ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₇ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	Ph(CH ₂) ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₈ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	4-Me-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	4-Me ₂ N-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	4-Ac-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	4-PhCH ₂ O-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	4-EtOOC-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	4-HOOC-PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	-H	-H	-CN	シクロヘプチル-	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ -PhNH-C(O)-(CH ₂) ₃ -

【0047】一般式(1)で表される化合物は、必要に応じて医薬として許容される無機酸または有機酸との酸付加塩或いはアルカリ付加塩とすることができる。そのような酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ヒドロキシベンゼンスルホン酸塩、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸塩等のスルホン酸との塩が、また、薬理的に許容されるアルカリ付加塩としては、アンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等があげられる。

【0048】本発明化合物は静脈内投与のみならず経口投与でも有効性を示すものである。前記一般式(1)で表される化合物またはその酸付加塩、アルカリ付加塩は、これを治療または予防する薬剤として用いるにあたり、非経口的または経口的に投与することが出来る。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤形で経口的に投与することができる、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤形にしたものを注射の型で非経口的に投与することができる。坐型の型で直腸投与することもできる。前記の適当な剤形は、例えば、許容される、通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に活性化化合物を配合することにより製造することができる。注射

剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤も添加することができる。これらの製剤は通常の技術により製造することができる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対して一日あたり0.1mg～2000mg、好ましくは1～200mgを一回または数回に分けて投与することができる。

【0049】

【実施例】以下に製造例、製剤例及び試験例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

【0050】実施例1

4-シアノ-1-フェニル-3-フェノキシカルボニルメチル-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-フェノキシカルボニルメチル-(1H)-ピラゾールの合成
5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール [J. Am. Chem. Soc., (1959), 81, 2456 より公知] (500 mg, 1.82 mmol), フェノール (237 mg, 2.52 mmol), トリエチルアミン (1.20 mL, 8.61 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を0℃にて攪拌。これにN,N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド (610 mg, 2.48 mmol)を加え、

徐々に室温まで昇温しながら8.0時間攪拌。これを水-水に注いだ。有機層を分離した後、水層をクロロホルムにて抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル20:1)にて精製し、標題化合物(517mg)を得た。
NMR: (CDCl₃) 7.14-7.56 (10H, m), 4.63 (2H, brs), 3.97 (2H, s)

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-フェノキシカルボニルメチル-5- {3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成
5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-フェノキシカルボニルメチル-(1H)-ピラゾール(250mg, 0.785mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液を0℃にて攪拌。これに4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネート(140μL, 0.797mmol)を滴下。徐々に室温まで昇温しながら2.0時間攪拌。減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル1:1→1:4)にて精製し、標題化合物(63m)を得た。

NMR: (CD₃OD) 7.22-7.77 (2H, m), 7.34-7.52 (7H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.07-7.17 (3H, m), 4.06 (2H, s)

【0051】実施例2

4-シアノ-1-フェニル-3-ベンジルオキシカルボニルメチル-5- {3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成
a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-ベンジルオキシカルボニルメチル-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、ベンジルアルコール、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR: (KBr) 3365, 3231, 2223, 1724, 1649, 1571, 1540, 1496, 1456, 1309, 1201, 1153, 982, 766, 699 cm⁻¹

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-ベンジルオキシカルボニルメチル-5- {3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-ベンジルオキシカルボニルメチル-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR: (KBr) 3426, 2233, 1735, 1628, 1258, 1146, 1075, 846, 631 cm⁻¹

【0052】実施例3

4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニルエトキシカルボニルメチル)-5- {3-(4-クロロベンゼン

スルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニルエトキシカルボニルメチル)- (1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、2-フェニルエチルアルコール、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR: (KBr) 3368, 3233, 2224, 1724, 1650, 1568, 1537, 1495, 1217, 1160, 694cm⁻¹

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニルエトキシカルボニルメチル)-5- {3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニルエトキシカルボニルメチル)- (1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR: (KBr) 3450, 2938, 2233, 1738, 1614, 1506, 1395, 1263, 1148, 1077, 755, 630 cm⁻¹

【0053】実施例4

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-フェニルプロピルオキシカルボニルメチル)-5- {3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-フェニルプロピルオキシカルボニルメチル)- (1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、3-フェニルプロピルアルコール、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

NMR: (CDCl₃) 9.18 (1H, brs), 7.71-7.57 (10H, m), 5.47 (1H, brs), 5.30 (2H, s), 3.97 (2H, m), 2.77 (2H, m), 2.08 (2H, m)

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-フェニルプロピルオキシカルボニルメチル)-5- {3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-フェニルプロピルオキシカルボニルメチル)- (1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3422, 2364, 1638, 1304, 1207, 1087, 760 cm^{-1}

【0054】実施例5

4-シアノ-1-フェニル-3-(4-フェニルブチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-フェニルブチルオキシカルボニルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、4-フェニルブチルアルコール、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

NMR : (CDCl_3) 7.40-7.54 (5H, m), 7.15-7.29 (5H, m), 4.59 (2H, brs), 4.19 (2H, m), 3.71 (2H, s), 2.64 (2H, m), 1.68-1.74 (4H, m)

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-フェニルブチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-フェニルブチルオキシカルボニルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3450, 2233, 1738, 1613, 1263, 1148, 1077, 755, 698, 630 cm^{-1}

【0055】実施例6

4-シアノ-1-フェニル-3-(5-フェニルペンチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(5-フェニルペンチルオキシカルボニルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、5-フェニルペンチルアルコール、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3397, 3326, 3230, 2933, 2226, 1723, 1646, 1535, 1338, 1194, 1067, 762, 700 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(5-フェニルペンチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(5-フェニルペンチルオキシカルボニルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3450, 2233, 1738, 1613, 1263, 1148, 1077, 755, 698, 630 cm^{-1}

【0056】実施例7

4-シアノ-1-フェニル-3-(n-ブチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(n-ブチルオキシカルボニルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、n-ブチルアルコール、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3371, 3231, 2964, 2225, 1727, 1649, 1540, 1492, 1184, 760, 700 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(n-ブチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(n-ブチルオキシカルボニルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

NMR : ($\text{DMSO}-d_6$) 7.94 (2H, m), 7.67 (2H, m), 7.47-7.58 (5H, m), 3.80 (2H, s and 2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.37-1.47 (2H, m), 1.17-1.29 (2H, m), 0.83 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)

【0057】実施例8

4-シアノ-1-フェニル-3-(シクロヘシルメチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(シクロヘシルメチルオキシカルボニルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、シクロヘシルメチルアルコール、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3422, 3328, 2930, 2212, 1731, 1258, 1212, 1168, 995 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(シクロヘシルメチルオキシカルボニルメチル)-5-{3-(4-クロロ

ロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(シクロヘキシルメチルオキシカルボニルメチル) - (1H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3528, 2928, 2853, 2233, 1736, 1637, 1572, 1503, 1395, 1260, 1148, 1076, 756, 694, 630 cm^{-1}

【0058】実施例9

4-シアノ-1-フェニル-3-(2,6-ジイソプロピルフェニルオキシカルボニルメチル) - 5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2,6-ジイソプロピルフェニルオキシカルボニルメチル) - (1H) - ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル - (1H) - ピラゾール、2,6-ジイソプロピルフェノール、トリエチルアミン、N, N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

NMR : (CDCl_3) 7.39-7.54 (5H, m), 7.12-7.23 (3H, m), 4.73 (2H, brs), 4.00 (2H, s), 2.96 (2H, hep, J=7.0Hz), 1.17 (12H, d, J=7.0Hz)

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2,6-ジイソプロピルフェニルオキシカルボニルメチル) - 5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2,6-ジイソプロピルフェニルオキシカルボニルメチル) - (1H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3415, 2966, 2232, 1760, 1626, 1258, 1144, 1075, 757 cm^{-1}

【0059】実施例10

4-シアノ-1-フェニル-3-(1-フェニル-エトキシカルボニルメチル) - 5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(1-フェニル-エトキシカルボニルメチル) - (1H) - ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル - (1H) - ピラゾール、1-フェニルエタノール、トリエチルアミン、N, N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

NMR : (CDCl_3) 7.23-7.52 (10H, m), 5.94 (1H, q, J=6.6Hz), 4.72 (2H, brs), 3.71 (2H, d, J=1.5Hz), 1.57 (3H, d, J=6.6Hz)

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(1-フェニル-エトキシカルボニルメチル) - 5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(1-フェニル-エトキシカルボニルメチル) - (1H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3317, 2232, 1593, 1497, 1334, 1257, 1148, 1088, 921 cm^{-1}

【0060】実施例11

4-シアノ-1-フェニル-3-(フェニルカルバモイルメチル) - 5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(フェニルカルバモイルメチル) - (1H) - ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル - (1H) - ピラゾール、アニリン、トリエチルアミン、N, N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3311, 3229, 2221, 1679, 1646, 1599, 1552, 1529, 1497, 1445, 1318, 751, 694 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(フェニルカルバモイルメチル) - 5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(フェニルカルバモイルメチル) - (1H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3258, 2232, 1667, 1531, 1500, 1445, 1352, 1158, 758, 694 cm^{-1}

【0061】実施例12

4-シアノ-1-フェニル-3-(ベンジルカルバモイルメチル) - 5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(ベンジルカルバモイルメチル) - (1H) - ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル - (1H) - ピラゾール、ベンジルアミン、トリエチルアミン、N, N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

ッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3356, 3175, 2214, 1653, 1534, 704 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(ベンジルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成
実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(ベンジルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 2226, 1742, 1634, 1555, 1466, 1358, 1151, 1092, 917, 760 cm^{-1}

【0062】実施例13

4-シアノ-1-フェニル-3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、N-ベンジル-N-メチルアミン、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3356, 3202, 2221, 1635, 1597, 1571, 1541, 1491, 1455, 759, 706 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3227, 2233, 1734, 1618, 1496, 1477, 1454, 1398, 1355, 1158, 1091, 757 cm^{-1}

【0063】実施例14

4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニルエチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニルエチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、2-フェニルエチルアミン、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)

ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3308, 3185, 2221, 1651, 1571, 1534, 1495, 1460, 762, 692 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニルエチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2-フェニルエチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3306, 2230, 1648, 1623, 1532, 1269, 1162, 1086, 756 cm^{-1}

【0064】実施例15

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-フェニルプロピルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-フェニルプロピルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、3-フェニルプロピルアミン、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3353, 3272, 3226, 2216, 1627, 1563, 1535, 760, 697 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-フェニルプロピルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-フェニルプロピルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3350, 2232, 1728, 1634, 1500, 1161, 758 cm^{-1}

【0065】実施例16

4-シアノ-1-フェニル-3-(4-フェニルブチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-フェニルブチルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル- (1H) -ピラゾール、4-フェニルブチルアミン、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3351, 2219, 1646, 1533, 1496, 694 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3- (4-フェニルブチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (4-フェニルブチルカルバモイルメチル) - (1H) -ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3423, 2231, 1648, 1534, 1259, 1148, 1077, 754 cm^{-1}

【0066】実施例17

4-シアノ-1-フェニル-3- (ジメチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (ジメチルカルバモイルメチル) - (1H) -ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル- (1H) -ピラゾール、ジメチルアミン塩酸塩、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニククロリドより、標題化合物を合成した。

NMR : (CDCl_3) 7.34-7.52 (5H, m), 5.51 (2H, brs), 3.82 (2H, s), 3.31 (3H, s), 2.98 (3H, s)

b) 4-シアノ-1-フェニル-3- (ジメチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (ジメチルカルバモイルメチル) - (1H) -ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3278, 2237, 1140, 1615, 1575, 1508, 1476, 1356, 1158, 1092, 757 cm^{-1}

【0067】実施例18

4-シアノ-1-フェニル-3- (ピペリジン-1-イル-カルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (ピペリジン-1-イル-カルボニルメチル) - (1H) -ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-

-1-フェニル-3-カルボキシメチル- (1H) -ピラゾール、ピペリジン、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニククロリドより、標題化合物を合成した。

NMR : (CDCl_3) 7.36-7.51 (5H, m), 4.90 (2H, brs), 3.71 (2H, s), 3.55 (2H, m), 6.48 (2H, m), 1.43-4.67 (6H, m)

b) 4-シアノ-1-フェニル-3- (ピペリジン-1-イル-カルボニルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (ピペリジン-1-イル-カルボニルメチル) - (1H) -ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3449, 2942, 2233, 1629, 1254, 1147, 1079, 755 cm^{-1}

【0068】実施例19

4-シアノ-1-フェニル-3- (シクロヘキシルメチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (シクロヘキシルメチルカルバモイルメチル) - (1H) -ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル- (1H) -ピラゾール、シクロヘキシルメチルアミン、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3300, 2922, 2217, 1657, 1533, 1455, 759, 693 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3- (シクロヘキシルメチルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (シクロヘキシルメチルカルバモイルメチル) - (1H) -ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3234, 2926, 2233, 1741, 1635, 1553, 1503, 1476, 1361, 1154, 1091, 758 cm^{-1}

【0069】実施例20

4-シアノ-1-フェニル-3- (シクロヘキシルカルバモイルメチル) -5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (シ

クロヘキシルカルバモイルメチル) - (1H) - ピラゾールの合成

実施例 1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル - (1H) - ピラゾール、シクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、N、N' - (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3300, 2931, 2220, 1655, 1562, 1532, 1497, 1456, 756, 695 cm^{-1} b) 4-シアノ-1-フェニル-3- (シクロヘキシルカルバモイルメチル) - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (シクロヘキシルカルバモイルメチル) - (1H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3334, 2935, 2232, 1723, 1631, 1558, 1505, 1156, 1093, 757 cm^{-1}

【0070】実施例 2 1

4-シアノ-1-フェニル-3- (n-ブチルカルバモイルメチル) - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (n-ブチルカルバモイルメチル) - (1H) - ピラゾールの合成

実施例 1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル - (1H) - ピラゾール、n-ブチルアミン、トリエチルアミン、N、N' - (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニククロリドより、標題化合物を合成した。

NMR : (CDCl_3) 7.43-7.58 (5H, m), 6.49 (1H, brs), 4.73 (2H, brs), 3.62 (2H, s), 3.27 (2H, m), 1.32-1.54 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

b) 4-シアノ-1-フェニル-3- (n-ブチルカルバモイルメチル) - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (n-ブチルカルバモイルメチル) - (1H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3424, 2931, 2231, 1622, 1385, 1256, 1146, 1074, 826, 761, 623 cm^{-1}

【0071】実施例 2 2

4-シアノ-1-フェニル-3- {N- (4-フェニルブチル) -N-エチルカルバモイルメチル} - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- {N- (4-フェニルブチル) -N-エチルカルバモイルメチル} - (1H) - ピラゾールの合成

実施例 1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル - (1H) - ピラゾール、N- (4-フェニルブチル) -N-エチルアミン、トリエチルアミン、N、N' - (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニククロリドより、標題化合物を合成した。

NMR : (CDCl_3) 7.15-7.50 (10H, m), 4.66 (2H, brs), 3.71 (1H, s), 3.68 (1H, s), 3.32-3.42 (4H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 1.59-1.68 (4H, m), 1.23 (3H, m)

b) 4-シアノ-1-フェニル-3- {N- (4-フェニルブチル) -N-エチルカルバモイルメチル} - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- {N- (4-フェニルブチル) -N-エチルカルバモイルメチル} - (1H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3437, 2936, 2231, 1622, 1262, 1147, 1077, 755, 699, 629 cm^{-1}

【0072】実施例 2 3

4-シアノ-1-フェニル-3- (4-メチルフェニルカルバモイルメチル) - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (4-メチルフェニルカルバモイルメチル) - (1H) - ピラゾールの合成

実施例 1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル - (1H) - ピラゾール、4-トルイジン、トリエチルアミン、N、N' - (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3415, 3283, 3150, 2218, 1680, 1637, 1600, 1535, 1496, 1405, 1346, 824, 774, 696 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3- (4-メチルフェニルカルバモイルメチル) - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- (4-メチルフェニルカルバモイルメチル) - (1H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3260, 2231, 1668, 1531, 1353, 1158, 1093, 758 cm^{-1}

【0073】実施例 2 4

4-シアノ-1-フェニル-3- (4-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル) - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾ

ールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、N,N-ジメチル-4-フェニレンジアミン二塩酸塩、トリエチルアミン、N,N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3312, 2220, 1654, 1597, 1565, 1534, 1494, 765 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3294, 2228, 1654, 1622, 1531, 1267, 1162, 759 cm^{-1}

【0074】実施例25

4-シアノ-1-フェニル-3-(4-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 4-アセトキシアニリンの合成

4-アセトキシニトロベンゼン (13.5g, 74.5mmol)、10%パラジウム-炭素 (1.40g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (100mL) を水素ガス雰囲気下室温にて4.0時間攪拌した。セライトを用い吸引濾過し、濾液を減圧留去し残さを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル 10:1→4:1) にて精製し、標題化合物 (1.90g) を得た。

NMR : (CDCl_3) 6.85 (2H, m), 6.65 (2H, m), 3.62 (2H, brs), 2.26 (3H, s)

b) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、4-アセトキシアニリン、トリエチルアミン、N,N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3267, 2222, 1744, 1661, 1538, 1508, 1227, 1200, 1019, 920, 850, 766, 696 cm^{-1}

c) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3296, 2230, 1760, 1665, 1622, 1535, 1508, 1268, 1216, 1198, 1158, 1079, 755 cm^{-1}

【0075】実施例26

4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

4-シアノ-1-フェニル-3-(4-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール (123mg, 0.207mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10mL) を室温にて攪拌。これに0.1N水酸化リチウム水溶液 (2.1mL) を加え室温にて10時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、0.1N塩酸を加え中和した。テトラヒドロフランを減圧留去し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残さを得た。これを分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール 9:1) により精製し、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3298, 2233, 1642, 1514, 1256, 1145, 1075, 828, 754 cm^{-1}

【0076】実施例27

4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ベンジルオキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ベンジルオキシフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、4-ベンジルオキシアニリン塩酸塩、トリエチルアミン、N,N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3315, 2228, 1662, 1637, 1532, 1511, 1250 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ベンジルオキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ベンジルオキシフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3258, 2231, 1667, 1531, 1510, 1354, 1157, 1092, 825, 757, 696 cm^{-1}

【0077】実施例28

4-シアノ-1-フェニル-3-(4-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例 1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、4-アミノ安息香酸エチル、トリエチルアミン、N、N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3330, 2223, 1705, 1645, 1539, 1050, 1288, 1176, 1108, 768 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3319, 2232, 1698, 1601, 1536, 1275, 1141, 1108, 1075, 770 cm^{-1}

【0078】実施例29

4-シアノ-1-フェニル-3-(4-カルボキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

4-シアノ-1-フェニル-3-(4-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール (58mg, 0.0955mmol) をテトラヒドロフラン溶液中 (5.0ml) 0℃にて攪拌。これに0.1N水酸化リチウム水溶液 (0.955ml) を加え徐々に昇温しながら8時間攪拌した。0.1N塩酸を加え (0.955ml) を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した。酢酸エチルにて抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去し残さを得た。これを分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール 1:9) にて

精製し、標題化合物 (1.2mg) を得た。

高分解能質量分析 (FAB-) : 計算値 577.0697 ($\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$)、実測値 577.0691

【0079】実施例30

4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ジメチルアミノメチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 4-ジメチルアミノメチルニトロベンゼンの合成
4-ニトロベンズアルデヒド (5.00g, 33.1mmol), 塩酸ジメチルアミン (4.10g, 50.3mmol) のメタノール溶液 (150ml) を0℃にて攪拌。これにシアノ水素化ほう素ナトリウム (2.29g, 36.4mmol) を加え0℃にて1時間攪拌。次に氷-水浴を取り除き12時間攪拌。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH 9 としメタノールを減圧留去した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残さを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル 40:1→20:1→1:1) にて精製し、標題化合物 (964mg) を得た。

NMR : (CDCl_3) 8.18 (2H, m), 7.50 (2H, m), 3.51 (2H, s), 2.26 (6H, s)

b) 4-ジメチルアミノメチルアニリンの合成

4-ジメチルアミノメチルニトロベンゼン (764mg, 4.22mmol)、10%パラジウム-炭素 (90mg) のメタノール懸濁液 (20ml) を水素ガス雰囲気下、室温にて6時間攪拌。セライトを用い吸引濾過した。濾液を減圧留去し残さを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル 4:1→メタノール:クロロホルム 1:9) にて精製し標題化合物 (493mg) を得た。

NMR : (CDCl_3) 7.08 (2H, m), 6.65 (2H, m), 3.64 (2H, brs), 3.33 (2H, s), 2.22 (6H, s)

c) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ジメチルアミノメチルフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例 1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、4-ジメチルアミノメチルアニリン、トリエチルアミン、N、N'-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。NMR : (CDCl_3) 8.66 (1H, brs), 7.45-7.55 (7H, m), 7.21-7.27 (2H, m), 4.86 (2H, brs), 3.78 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.21 (6H, s)

d) 4-シアノ-1-フェニル-3-(4-ジメチルアミノメチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ

ノ-1-フェニル-3-(4-ジメチルアミノメチルフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3313, 2232, 1607, 1539, 1338, 1256, 1144, 1086, 753 cm^{-1}

【0080】実施例31

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-メチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-メチルフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、3-トリイジン、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3309, 3199, 2220, 1672, 1633, 1616, 1557, 1534, 1490, 761, 692 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-メチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-メチルフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3253, 2233, 1667, 1596, 1529, 1402, 1353, 1157, 1092, 758, 692 cm^{-1}

【0081】実施例32

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) N,N-ジメチルアミノ-3-アニリンの合成

N,N-ジメチル-3-ニトロベンゼン (3.13g, 26.0 mmol), 10%パラジウム-炭素 (320mg) のエタノール懸濁液 (200mL) を水素ガス雰囲気下、室温にて2.5時間攪拌。セライトを用い吸引濾過した。濾液を減圧留去し残さを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル 10:1) にて精製し標題化合物 (2.37g) を得た。

NMR : (CDCl_3) 7.03 (1H, t, J=8.0Hz), 6.07-6.21 (3H, m), 3.58 (2H, brs), 2.904 (3H, s), 2.902 (3H, s)

b) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、N,N-ジメチルアミノ-3-アニリン、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3316, 2216, 1613, 1532, 1496, 767, 695 cm^{-1}

c) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b)の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3310, 2232, 1614, 1500, 1258, 1145, 1075, 757, 630 cm^{-1}

【0082】実施例33

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 3-アセトキシニトロベンゼンの合成

3-ニトロフェノール (17.8g, 0.128mmol)、トリエチルアミン (54.0mL, 0.387mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (200mL) を0℃にて攪拌。これに無水酢酸 (15.0mL, 0.159mmol) を滴下した。氷-水浴を取り除き、2時間攪拌。水を加えてテトラヒドロフランを減圧留去した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧留去し残さを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) にて精製し標題化合物 (23.1g) を得た。

NMR : (CDCl_3) 8.12 (1H, m), 8.00 (1H, t, J=2.2Hz), 7.57 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.50 (1H, m), 2.36 (3H, s)

【0083】b) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

3-アセトキシニトロベンゼン (5.08g, 28.0mmol) 10%パラジウム-炭素 (510mg) のテトラヒドロフラン懸濁液 (150mL) を水素ガス雰囲気下、室温にて4時間攪拌。セライトを用い吸引濾過し、濾液を減圧留去し残さを得た。続いて実施例1 a)の方法に準じて、この残さと、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリドより、標題化合物

物を合成した。

IR : (KBr) 3327, 2217, 1608, 1533, 1492, 1211, 765, 697 cm^{-1}

c) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3328, 2232, 1740, 1613, 1547, 1491, 1441, 1264, 1147, 1078, 770 cm^{-1}

【0084】実施例34

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール (297mg, 0.501mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20ml) を室温にて攪拌。これに 1N 水酸化リチウム水溶液 (1.00ml) を加え、室温にて16時間攪拌。1N 塩酸 (1.20ml) を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した。水を加え酢酸エチルにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残さを得た。これを、分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール 9:1) にて精製し標題化合物 (235mg) を得た。

IR : (KBr) 3325, 2233, 1611, 1560, 1260, 1145, 1075, 766 cm^{-1}

【0085】実施例35

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、3-アミノ安息香酸エチル、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3327, 2217, 1608, 1533, 1492, 1211, 765, 697 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-エトキシカル

ボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3328, 2232, 1740, 1613, 1547, 1491, 1441, 1264, 1147, 1078, 770 cm^{-1}

【0086】実施例36

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-カルボキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾール (58mg, 0.0955mmol) のエタノール溶液 (20ml) を室温にて攪拌。これに 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.955ml) を加え、室温にて3日間攪拌。反応液を0℃に冷却し、1N 塩酸を加え pH 1 とした。減圧留去し残さを得た。これを分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール 4:1) にて精製した後、高速液体クロマトグラフィーにて精製し (カラム: YMC-Pack ODS, 溶出溶媒: 0.1%トリフルオロ酢酸含有 H_2O -0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル) 標題化合物 (6.0mg) を得た。

高分解能質量分析 (FAB-) 計算値: 577.0697 ($\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ClIN}_6\text{O}_6\text{S}$)、実測値 577.0717

【0087】実施例37

4-シアノ-1-フェニル-3-(2-メチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2-メチルフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、2-トルイジン、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3300, 2222, 1660, 1638, 1531, 1493, 1456, 759 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-メチルフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シア

ノ-1-フェニル-3-(2-メチルフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3300, 2232, 1662, 1623, 1530, 1265, 1164, 1083, 754 cm^{-1}

【0088】実施例38

4-シアノ-1-フェニル-3-(2-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 2-ジメチルアミノニトロベンゼンの合成

2-クロロニトロベンゼン (13.4g, 85.2mmol) 炭酸ナトリウム (23.0g, 0.217mol) のピリジン懸濁液 (140mL) に塩酸ジメチルアミン (14.0g, 0.172mol) の水溶液 (7.0mL) を加えた後に12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、酢酸エチルにて洗浄、母液に水を加え減圧留去。残さを酢酸エチルにて抽出し有機層を5%食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残さを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:1) にて精製し、標題化合物を合成した。(14.1g) 質量分析: (EI) m/z 167 (M+1), 149, 133, 119, 104, 91, 77, 63

b) N,N-ジメチルアミノ-2-アニリンの合成

N,N-ジメチル-2-ニトロベンゼン (5.80g, 34.9mmol), 10%パラジウム-炭素 (620mg) のエタノール懸濁液 (30mL) を水素ガス雰囲気下、室温にて8.0時間攪拌。セライトを用い吸引濾過した。母液を減圧留去し残さを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル4:1) にて精製し標題化合物 (3.72g) を得た。

NMR : (CDCl_3) 7.02 (1H, m), 6.91 (1H, m), 6.76 (2H, m), 4.02 (2H, brs), 2.67 (6H, s)

c) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、N,N-ジメチルアミノ-2-アニリン、トリエチルアミン、N,N'-((2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド)より、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3399, 3326, 3229, 2210, 1677, 1638, 1590, 1528, 1479, 1452, 765 cm^{-1}

d) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シア

ノ-1-フェニル-3-(2-ジメチルアミノフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3306, 2232, 1648, 1525, 1456, 1258, 1146, 1075, 755 cm^{-1}

【0089】実施例39

4-シアノ-1-フェニル-3-(2-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

a) 2-アセトキシニトロベンゼンの合成

2-ニトロフェノール (10.0g, 72.1mmol)、トリエチルアミン (15.0mL, 0.387mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (100mL) を0℃にて攪拌。これに無水酢酸 (8.10g, 79.3mmol) を滴下した。水-水浴を取り除き、2時間攪拌。水を加えテトラヒドロフランを減圧留去した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧留去し残さを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル4:1) にて精製し標題化合物 (13.0g) を得た。

NMR : (CDCl_3) 8.10 (1H, dd, $J=1.7, 8.3\text{Hz}$); 7.66 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.24 (1H, dd, $J=1.4, 8.1\text{Hz}$), 2.38 (3H, s)

b) 2-アセトキシアニリンの合成

2-アセトキシニトロベンゼン (7.15g, 39.5mmol) 10%パラジウム-炭素 (335mg) のテトラヒドロフラン懸濁液 (50mL) を水素ガス雰囲気下、室温にて2.5時間攪拌。セライトを用い吸引濾過し、母液を減圧留去し残さを得た。これを酢酸エチル-テトラヒドロフランより再結晶を行い、標題化合物 (1.75g) を得た。

NMR : ($\text{DMSO}-d_6$) 9.73 (1H, brs), 9.30 (1H, brs), 7.66 (1H, m), 6.93 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.75 (1H, m), 2.09 (3H, s)

c) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2-アセトキシフェニルカルバモイルメチル)-(1H)-ピラゾールの合成

実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル-(1H)-ピラゾール、2-アセトキシアニリン、トリエチルアミン、N,N'-((2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド)より、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3445, 3366, 2228, 1750, 1673, 1644, 1535, 1494, 1454, 1313, 1150, 769 cm^{-1}

d) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-アセトキシ

フェニルカルバモイルメチル) - 5 - { 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド } - (1 H) - ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2-アセトキシフェニルカルバモイルメチル) - (1 H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3375, 3272, 2237, 1750, 1672, 1610, 1536, 1455, 1360, 1149, 1091, 757, 626 cm^{-1}

【0090】実施例40

4-シアノ-1-フェニル-3-(2-ヒドロキシフェニルカルバモイルメチル) - 5 - { 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド } - (1 H) - ピラゾールの合成

4-シアノ-1-フェニル-3-(2-アセトキシフェニルカルバモイルメチル) - 5 - { 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド } - (1 H) - ピラゾール (220mg, 0.371mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10mL) を室温にて攪拌。これに 1N 水酸化リチウム水溶液 (0.75mL) を加え、室温にて8時間攪拌。さらに1N 水酸化リチウム水溶液 (1.00mL) を加え室温にて10時間攪拌した。1N 塩酸を加え、減圧留去し残さを得た。これを、分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール 9:1) にて精製し標題化合物 (23mg) を得た。

IR : (KBr) 3464, 2930, 2233, 1652, 1538, 1456, 1266, 1146, 1075, 758, 630 cm^{-1}

【0091】実施例41

4-シアノ-1-フェニル-3-(2-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル) - 5 - { 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド } - (1 H) - ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル) - (1 H) - ピラゾールの合成

実施例 1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル - (1 H) - ピラゾール、2-アミノ安息香酸エチル、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3366, 3235, 2221, 1693, 1679, 1648, 1591, 1529, 1450, 1300, 1269, 1240, 1091, 760 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(2-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル) - 5 - { 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド } - (1 H) - ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(2-エトキシカルボニルフェ

ニルカルバモイルメチル) - (1 H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3264, 2231, 1688, 1645, 1530, 1261, 1146, 1088, 756, 629 cm^{-1}

【0092】実施例42

4-シアノ-1-フェニル-3-(2-カルボキシフェニルカルバモイルメチル) - 5 - { 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド } - (1 H) - ピラゾールの合成

4-シアノ-1-フェニル-3-(2-エトキシカルボニルフェニルカルバモイルメチル) - 5 - { 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド } - (1 H) - ピラゾール (35mg, 0.0577mmol) のエタノール溶液 (15mL) を室温にて攪拌。これに 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.58mL) を加え、室温にて3日間攪拌。反応液を0℃に冷却し、1N 塩酸を加え pH 1 とした。減圧留去し残さを得た。これを分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール 4:1) にて精製した後、高速液体クロマトグラフィーにて精製し (カラム: YMC-Pack ODS, 溶出溶媒: 0.1%トリフルオロ酢酸含有 H_2O -0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル) 標題化合物 (7.0mg) を得た。

高分解能質量分析 (FAB+) : 計算値 579.0853 ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$)、実測値 579.0850

【0093】実施例43

4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ピコリルカルバモイルメチル) - 5 - { 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド } - (1 H) - ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ピコリルカルバモイルメチル) - (1 H) - ピラゾールの合成

実施例 1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル - (1 H) - ピラゾール、3-ピコリルメチルアミン、トリエチルアミン、N, N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリドより、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3360, 3183, 2213, 1665, 1662, 1537 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ピコリルカルバモイルメチル) - 5 - { 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド } - (1 H) - ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-(3-ピコリルカルバモイルメチル) - (1 H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

質量分析 (FAB+) : m/z 594 ($M+2\text{Na}+1$), 572 ($M+\text{Na}+1$), 550 ($M+1$), 377, 355, 220

【0094】実施例44

4-シアノ-1-フェニル-3-[{ 4 - (t-ブトキ

シカルボニルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル] - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- [{4- (ト-プトキシカルボニルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル] - (1H) - ピラゾールの合成
実施例1 a) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-カルボキシメチル- (1H) - ピラゾール、4- (ト-プトキシカルボニルアミノ) ブチルアミン、トリエチルアミン、N、N'- (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリド より、標題化合物を合成した。

IR : (KBr) 3315, 2218, 1681, 1647, 1535, 1170, 766 cm^{-1}

b) 4-シアノ-1-フェニル-3- [{4- (ト-プトキシカルボニルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル] - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

実施例1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3- [{4- (ト-プトキシカルボニルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル] - (1H) - ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

NMR : (CD_3OD) 7.74 (2H, m), 7.37-7.57 (7H, m), 3.65 (2H, s), 3.22 (2H, s), 3.03 (2H, m), 1.47-1.55 (4H, m), 1.42 (9H, s)

【0095】実施例45

4-シアノ-1-フェニル-3- { (4-アミノブチル) カルバモイルメチル} - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾール、トリフルオロ酢酸塩の合成

4-シアノ-1-フェニル-3- { (4- (ト-プトキシカルボニルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル} - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾール (38mg, 0.0603 mmol) をジクロロメタン (2.0mL) 溶液を室温にて攪拌。これにトリフルオロ酢酸 (100 μL) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧留去後、減圧乾燥し、標題化合物を合成した。

NMR : (CD_3OD) 7.94-7.99 (2H, m), 7.52-7.61 (7H, m), 3.77 (2H, s), 3.12 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.52-1.70 (4H, m)

【0096】実施例46

4-シアノ-1-フェニル-3- {2- (4-フェニルブチルオキシ) エチル} - 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド} - (1H) - ピラゾールの合成

a) 4-シアノ-1-フェニル-3- (2-ヒドロキシエチル) - 5- {N- (ト-プトキシカルボニル) -N-ベンジルアミノ} - (1H) - ピラゾールの合成

4-シアノ-1-フェニル-3- (2-ヒドロキシエチル) - 5- { (ト-プトキシカルボニルアミノ) - (1H) - ピラゾール (1.98g, 6.02 mmol) } ベンジルプロマイド (790 μL , 6.64 mmol)、炭酸カリウム (2.50g, 18.1 mmol) の混合物をジメチルホルムアミド (40mL) 中、室温にて3時間攪拌した。反応液に、水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を5%食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル 100:1→4:1) にて精製し、標題化合物 (2.47g) を得た。

質量分析 (FAB+) : m/z 419 (M+)

b) 4-シアノ-1-フェニル-3- {2- (4-フェニルブチルオキシ) エチル} - 5- {N- (ト-プトキシカルボニル) -N-ベンジルアミノ} - (1H) - ピラゾールの合成

4-シアノ-1-フェニル-3- (2-ヒドロキシエチル) - 5- { (ト-プトキシカルボニルアミノ) - (1H) - ピラゾール (1.00g, 2.39 mmol) } のジメチルホルムアミド (10mL) 溶液を室温にて攪拌。これに水素化ナトリウム (60%含有するオイル) (114mg, 2.85 mmol) を加え1時間攪拌した。これに4-フェニルブチルトシラート (1.11g, 3.65 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (5.0mL) を加え6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を5%食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 10:1→4:1) にて精製し、標題化合物 (306mg) を得た。

IR : (KBr) 3310, 2232, 1614, 1500, 1258, 1145, 1075, 756, 630 cm^{-1}

c) 4-シアノ-1-フェニル-3- {2- (4-フェニルブチルオキシ) エチル} - 5- { (ト-プトキシカルボニルアミノ) - (1H) - ピラゾールの合成

4-シアノ-1-フェニル-3- {2- (4-フェニルブチルオキシ) エチル} - 5- {N- (ト-プトキシカルボニル) -N-ベンジルアミノ} - (1H) - ピラゾール (11.0mg, 0.0200 mmol)、10%パラジウム-炭素 (3.0mg) の混合物をテトラヒドロフラン (2.0mL) 中、水素ガス雰囲気下、室温にて15時間攪拌した。この反応液をセライトを用いろ過し、ろ液を減圧留去し残渣を得た。この残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) により精製し、標題化合物 (2.1mg) を得た。

NMR : (CDCl_3) 7.41-7.50 (5H, m), 7.15-7.28 (5H, m), 6.22 (1H, brs), 3.79 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.50 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.61 (2H, m), 1.63-

1.68 (4H, m), 1.42 (9H, s)

d) 5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-{2-(4-フェニルブチルオキシ)エチル}-(1H)-ピラゾールの合成

4-シアノ-1-フェニル-3-{2-(4-フェニルブチルオキシ)エチル}-5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-(1H)-ピラゾール (1.5 mg, 3.26 μ mol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) を 0℃ にて攪拌。これにトリフルオロ酢酸 (5 μ L, 64.9 μ mol) を加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム 1:9) にて精製し、標題化合物 (0.8 mg) を得た。

NMR : (CD_3OD) 7.44-7.54 (5H, m), 7.10-7.24 (5H, m), 3.86 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.11 (2H, m), 2.56 (2H, m), 1.58 (4H, m)

e) 4-シアノ-1-フェニル-3-{2-(4-フェニルブチルオキシ)エチル}-5-{3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド}-(1H)-ピラゾールの合成

実施例 1 b) の方法に準じて、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-{2-(4-フェニルブチルオキシ)エチル}-(1H)-ピラゾール、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートより標題化合物を合成した。

質量分析 (FAB-) : m/z 576 (M-1), 403

【0097】

【発明の効果】試験例1 5-スルホニルウレイドピラゾール誘導体のECE阻害作用

方法

ラット肺ECEの調製

ラット肺組織を5 mM 塩化マグネシウム、1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル (PMSF)、20 μ M ペプスタチンA、20 μ M ロイペプチンを含む20

mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5) 中で、氷冷下にてポリトン型ホモジナイザーでホモジナイズした。そのホモジネートを遠心分離 (800 \times G) することにより得られた上清を超速心分離した (100,000 \times G)。そこで得られた沈殿を上記緩衝液にて懸濁した後、超速心分離する操作を2度繰り返した。最終的に得られた沈殿を懸濁し、その懸濁液をガラスホモジナイザーでホモジナイズした。そのホモジネートを超速心分離し、得られた沈殿を0.5% トライトンX-100 が含まれる上記緩衝液で可溶化した。その可溶化後の液を再び超速心分離し、その上清をラット肺ECE標品とした。

【0098】ECE阻害活性の測定

試験化合物とラット肺ECE (10 μ g) を1 mM N-エチルマレイミド、100 μ M ロイペプチン、20 μ M ペプスタチンAを含む100 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.0) 中にて、37℃で15分間プレインキュベートした。そこにヒトbigET-1 を最終濃度が0.1 μ M になるように添加し、37℃で1時間インキュベートした (全量200 μ L)。EDTAを最終濃度1 mM となるように添加することによって反応を停止した後、生産されたET-1量をET-1に特異的なサンドウィッチ型酵素抗体法により定量し、ECEの変換活性を測定した。試験化合物のECE阻害活性は、試験化合物存在下あるいは非存在下でECE変換活性の測定を行うことにより評価した。表16に示すようにスルホニルウレイドピラゾール誘導体はECEを阻害した。

【0099】結果

表16に示すようにスルホニルウレイドピラゾール誘導体はECEを阻害した。スルホニルウレイドピラゾール誘導体のECE阻害活性

【表16】

本発明化合物	IC ₅₀ (μ M)
実施例2	0.058

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	FI	備考(参考)
A61K 31/44	ACD	A61K 31/44	ACD
	ACL		ACL
	ACV		ACV
	ADZ		ADZ
C07D 401/04	231	C07D 401/04	231
401/12	231	401/12	231
401/14	231	401/14	231
405/04	231	405/04	231

(54) 冊2000-53649 (P2000-536頁)

405/12 231
409/04 231
409/12 231

405/12 231
409/04 231
409/12 231

(72)発明者 金岡 昌治
大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
友製薬株式会社内
(72)発明者 大橋 尚仁
大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
友製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 BB02 BB03 BB07
BB09 CC22 CC75 CC92 DD12
DD22 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 DA22
GA02 GA04 GA07 GA08 GA12
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA36
ZA39 ZA40 ZA42 ZA45 ZA59
ZA68 ZA81 ZB01 ZB26 ZB35
ZC20 ZC35